

ASPECTOS FISIOLÓGICOS
Y PATOLÓGICOS DE LA
VIDA EN LA ALTURA

*por el Dr. Alberto Hurtado,
Jefe del Laboratorio de in-
vestigaciones Facultad de
Ciencias Médicas, Lima.*

LIMA - 1937

EMPRESA EDIT. «RIMAC» S. A. - BEJARANO 239

Aspectos fisiológicos y patológicos de la vida en la altura

Por el Dr. Alberto Hurtado, Jefe del Laboratorio de Investigaciones,
Facultad de Ciencias Médicas, Lima

Trabajo presentado a la Academia Nacional de Medicina en el acto de
Incorporación

Señor Presidente de la Academia Nacional de Medicina:

Señores Académicos:

Señores:

Al ingresar a este viejo e ilustre hogar de la Medicina Nacional siento aquella emoción y halago espiritual de ver convertirse en realidad una ilusión, que a pesar de no ser pensada ni acariciada, la llevamos todos los que nos esforzamos en alcanzar un alto nivel cultural y científico: es la ilusión de aunar esfuerzos y ligar afectos con aquellos empeñados en igual misión.

Yo os agradezco, señores Académicos, vuestro generoso estímulo, y en retorno os ofrezco la promesa de un constante esfuerzo de mejoramiento y colaboración. Y permíidme también presentar mis más sinceras gracias a mi amigo el Dr. Raúl Rebagliati, quién bondadosamente ha accedido a recibirme en el seno de esta Institución.

Fué en 1922, siendo aún estudiante de Medicina, y escasamente dos años después que Stadie introdujo en Estados Unidos la técnica de la punción arterial, que al practicar esta determinación en un sujeto enfisematoso, y comprobar una disminución en la cantidad de oxígeno adquirida por la hemoglobina al nivel pulmonar, que experimentamos aquella sensación indefinible de algo que atrae y fascina, de

algo que señala una interrogación y marca un rumbo. Fué nuestro primer contacto con aquel complejo y fascinante problema de la **anoxemia**. Años más tarde, en 1927, al comprobar, por igual **procedimiento**, la existencia de un estado crónico de anoxemia en los nativos de nuestros Andes, observación que por vez primera había sido hecha por Barcroft y sus colaboradores, poco tiempo antes, comprendimos que la altura era un vasto laboratorio experimental para el estudio de la anoxemia y los diversos problemas relacionados con este factor. La inclinación despertada en 1922 alcanzó entonces la importancia de una norma fundamental de trabajo y estudio. Educados en una rígida Escuela de positivismo científico hemos dado a esta obra todos nuestros esfuerzos y desvelos, sumando datos y observaciones en años de paciente labor. Creímos, y seguimos creyendo, que en el estado actual de la investigación científica las ideas e hipótesis requieren comprobación total, o por lo menos parcial, antes de ascender de la categoría de orientación personal, y por lo tanto hemos sometido nuestras investigaciones a la más rígida comprobación experimental y de laboratorio.

No creáis por esto que los que militamos en esta Escuela buscamos el dato aislado que nos puede dar el tubo de prueba, el microscopio o el colorímetro con el criterio de un simple técnico. Cuántas veces hemos visto naufragar una idea o surgir un nuevo rumbo ante una cifra! Pero esa idea y ese rumbo no pueden tener base científica y apropiada sin la técnica precisa y oportuna.

Lejos estamos de creer que hemos llegado al final del camino trazado, pero es siempre conveniente hacer un alto en el recorrido, juntar las observaciones propias y la de otros, y haciendo una crítica serena y justa encontrar la orientación futura, enmendar rumbos o afirmar convicciones. Permitidme que esta mirada retrospectiva la someta a vuestra benévola consideración.

CONSIDERACIONES GENERALES

La **anoxemia** no es un factor relacionado exclusivamente con la vida en las grandes alturas, donde debido a la baja tensión del oxígeno en el aire atmosférico disminuye la adquisición de este gas por la hemoglobina circulante. Es una alteración que confronta frecuentemente al étnico, y que se desarrolla en múltiples procesos pulmonares, hemáticos y tisulares siendo en parte responsable de la **síntoma** presente. El conocimiento de los efectos derivados de esta deficiente oxigenación en el organismo es de importancia fundamental para la evaluación del enfermo en términos fisiopatológicos, única actitud racional que conduce al diagnóstico y terapéutica precisa.

Una breve revisión de los procesos más elementales que toman parte en la función respiratoria, y de las alteraciones más frecuentes que sufren estos procesos, nos convencerá de estas afirmaciones.

El intercambio gaseoso entre la sangre que retorna de los tejidos, rica en CO_2 y pobre en O_2 , y el aire atmosférico, se hace a nivel alveolar. El proceso mecánico respiratorio es responsable de la frecuente renovación de este aire contenido en los alveolos. El aire corriente, que es el aire que entra y sale de los pulmones en cada respiración, pasa primero por el llamado "espacio muerto" constituido por la boca, faringe, tráquea, bronquios y sus ramificaciones, y es así mezclado con aire que podemos llamar inerte e inútil para los efectos del intercambio gaseoso pues a este nivel no hay superficie alveolar. Un aumento en este "espacio muerto" indudablemente que causaría serios trastornos en la eficiente renovación del aire alveolar, puesto que gran parte del aire corriente se perdería en esta cavidad inerte. Esta es una importante consideración fisiopatológica que se debe tomar en cuenta en procesos pulmonares, pero muy poco o nada sabemos de las variaciones patológicas de este espacio. Es evidente la necesidad de llevar a cabo futuros estudios a este respecto.

Aún hay controversia sobre las características fisiológicas de esta cavidad; para unos (1), (2), tiene un volumen fijo e invariable; para la mayoría (3), (4), (5), (6), (7), aumenta en proporción directa al volumen de aire inspirado. Nuestras observaciones (8) nos hacen participar de la última opinión, y Rotta (9) ha confirmado últimamente estas investigaciones.

Al nivel de los alveolos el intercambio gaseoso, entre la sangre que circula en el capilar alveolar y el aire contenido en el alveolo, se hace a través de la membrana alveolar. Con respecto a este último proceso dos Escuelas se han disputado la explicación adecuada. Haldane y sus colaboradores, (10) basándose en sus conocidas observaciones en Pike's Peak (14,093 pies de altura), adoptaron la teoría, anteriormente formulada por Ludwig, que la pared alveolar posee un rol vital de secreción de oxígeno. Más tarde el mismo Haldane (11), (12), (13) modifica su teoría y afirma que solo en condiciones de gran demanda por O_2 , tal como ocurre en las grandes alturas, la membrana alveolar asume este rol vital secretorio. Las ideas de Haldane, quizás hoy el único defensor de su teoría, han encontrado evidente oposición. Barcroft y sus colaboradores (14), Greene y Greene (15), y últimamente Dill, Christensen y Edwards (16), en observaciones realizadas en los Andes Chilenos, no han encontrado evidencia alguna en favor de esta teoría y concluyen que el intercambio gaseoso, aún en las grandes alturas, se hace por un simple proceso de difusión debido a la gradiente de tensión que existe entre los gases de la sangre y del aire alveolar.

De estas consideraciones se desprende que una disminución en la cantidad de oxígeno que la sangre adquiere a nivel pulmonar puede deberse a una menor permeabilidad de esta membrana. Preciso es tener en cuenta que la facilidad de difusión del O_2 a través de esta membrana es solo de $1/20$ a $1/30$ del CO_2 , y por consiguiente una disminución de permeabilidad afecta en primer término a la difusión del O_2 .

Pero poco sabemos de los mecanismos y procesos que afectan esta permeabilidad, y la dificultad estriba en la carencia de métodos totalmente adecuados para ser usados en casos en los que existen alteraciones patológicas pulmonares. Para determinar el grado de permeabilidad de la membrana alveolar es preciso considerar la sangre y el aire alveolar, a uno y otro lado de la membrana, y determinar el grado de difusión de un gas extraño. El método de Krogh (17), introducido hacen más de 20 años, utiliza el CO con este objeto, pero ha sido poco usado en el estudio de la fisiopatología pulmonar. Es posible que en el futuro algunas observaciones podrán hacerse por medio del gas acetileno cuyo coeficiente de difusión se conoce.

En la actualidad solo podemos presumir que en ciertos procesos pulmonares, en los que existe un engrosamiento de esta membrana, la anoxemia que a veces se desarrolla sea debida a un defecto de permeabilidad alveolar. Entre estos procesos podemos citar a la Fibrosis, Esclerosis y Edema Pulmonar. La supuesta disminución de permeabilidad en la Policitemia Vera y Soroche la discutiremos más adelante.

Mayores conocimientos poseemos con respecto a la anoxemia resultante de una incompleta renovación del aire alveolar. En estos casos la sangre que circula en los capilares de la membrana pasa a través de zonas que contienen aire con una pobre cantidad de O_2 , y por consiguiente emerge del pulmón con una menor cantidad de este gas. En el organismo no existen reservas de O_2 , y la sangre al circular entre los alveolos adquiere la máxima cantidad de O_2 de que es capaz. Si existe una zona pulmonar deficientemente ventilada la sangre circulante en esa región adquirirá una menor cantidad de O_2 , y esta alteración no puede ser corregida por hiperventilación de otras zonas puesto que la hemoglobina sanguínea ya ha adquirido su máxima carga de O_2 . El resultado será una disminución en la saturación de la sangre arterial. Desde este punto de vista hay una diferencia fundamental con el CO_2 , puesto que una pobre eliminación de este gas en una zona pulmonar puede ser compensada por aumento de ventilación en otras regiones.

Para una eficiente ventilación alveolar es de importancia primordial la relación que existe entre el volumen de aire residual (aire contenido en los alveolos) y el volumen de aire que el organismo puede disponer para su renovación, o sea el volumen de la capacidad vital. En 1933 y 1934 demostramos concluyentemente, (8), (18), en

la más grande serie de observaciones hecha hasta entonces, que en el individuo normal existe una relación bastante precisa entre el volumen de aire residual y la capacidad total pulmonar (capacidad total: aire residual más capacidad vital). Estas observaciones han sido confirmadas entre nosotros por Rotta (9), indicando así que no existen variaciones raciales al respecto. Un aumento desproporcionado del aire residual trae como consecuencia una evidente dificultad de ventilación en los alveolos, resultando esto en una deficiente oxigenación de la sangre circulante por el pulmón. Tal alteración ocurre principalmente en casos de Enfisema y Asma Bronquial (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), procesos en los cuales es frecuente demostrar una disminución de la saturación de O₂ en la sangre arterial, y el grado de insaturación es proporcional al aumento del aire residual. Esta última observación hecha por nosotros (29) indica la importancia patológica de aquel mecanismo en la anoxemia pulmonar.

Otros procesos patológicos pueden disminuir la elasticidad de la membrana alveolar, factor este último de importancia fundamental en la ventilación normal de los alveolos, y por consiguiente originar un estado de anoxemia. Entre estos podemos mencionar la congestión de los capilares pulmonares (insuficiencia circulatoria), (30) y las alteraciones degenerativas de la membrana misma (31).

Idénticos procesos de anoxemia pueden presentarse en casos en los que el espacio alveolar está ocupado por material extraño (exudado fibrinoso, edema, etc.), o que esté colapsado (neumotorax, atelectasia) cuando la circulación capilar no es abolida simultáneamente en estas zonas ventiladas deficientemente.

Meakins (32) ha demostrado que respiraciones superficiales traen como consecuencia una imperfecta renovación del aire alveolar, y a este mecanismo atribuye, en parte, la anoxemia de la neumonía. Cossio y Berconsky (33) atribuyen la anoxemia de la Enfermedad de Ayerza a un proceso de hipoxilación alveolar.

La anoxemia también puede ser originada por factores hemáticos. Una disminución de la hemoglobina circulante, tal como ocurre en procesos anémicos, trae como consecuencia un menor suministro de O₂ a los tejidos. Igual alteración se encuentra en casos de intoxicación con CO, en los que la Hb combinada con este gas pierde su poder de unión con el O₂, o cuando aquella sustancia sufre variaciones en su estructura (conversión en metahemoglobina).

Alteraciones circulatorias pueden igualmente causar un estado de anoxemia. Una baja de la presión arterial (shock), un aumento de la tensión venosa, o una disminución de la velocidad circulatoria ocasiona una menor, o más lenta, corriente circulatoria a través de los tejidos que no reciben un suministro adecuado de O₂ en estas condi-

ciones. Tal ocurre frecuentemente en casos de insuficiencia circulatoria y de obstrucción venosa. Obstrucciones arteriales (Endarteritis obliterante; espasmos arteriales) originan zonas de ischemia, o de pobre irrigación sanguínea; estas zonas representan procesos locales de anoxemia. Finalmente, alteraciones en las mismas células de los tejidos, que se vuelven inhábiles para aprovechar el oxígeno traído por la hemoglobina circulante, pueden ocasionar un estado de anoxemia tisular. Este es el mecanismo demostrado en las intoxicaciones por cianuro (34), en el alcoholismo (35) y en la anoxemia de ciertos narcóticos (36).

Esta breve revisión nos demuestra que un estado de anoxemia es común a múltiples procesos pulmonares, hemáticos y tisulares. El organismo responde a esta alteración, causando de algunos de los síntomas y signos clínicos, por medio de ciertos procesos de compensación cuyo conocimiento no solo concierne al fisiólogo y fisiopatólogo sino también al clínico y terapeuta. Creemos que no es necesario insistir más sobre la importancia del estudio del factor **anoxemia** y sus problemas conexos. (Tabla 1).



T A B L A 1

DIVERSAS CLASES DE ANOXEMIA

CAUSAS	SE PRESENTA EN:
I. Anoxemia Pulmonar.	
(sangre arterial con menor saturación de O ₂)	
<p>1 — Baja tensión de O₂ en el aire inspirado.</p> <p>2 — Defectuosa ventilación alveolar. Aumento exagerado de aire residual. Pérdida de elasticidad pulmonar. Reducción del espacio alveolar.</p> <p style="padding-left: 40px;">Respiración superficial.</p> <p>3 — Disminución de la permeabilidad alveolar.</p> <p>4 — (Perforación del septo ventricular).</p>	<p>Altura.</p> <p>? Enfermedad de Ayerza. Enfisema — Asma Bronquial. Congestión pulmonar acentuada. Neumotórax — Atelectasia.</p> <p>Edema pulmonar — Exudado alveolar. ? Neumonía.</p> <p>? Fibrosis Pulmonar. ? Edema Pulmonar. ? Esclerosis Pulmonar.</p>
II. Anoxemia Hemática.	
Déficit de hemoglobina.	
	<p>Anemia. Intoxicación por CO. Meta hemoglobinemia.</p>
III. Anoxemia Circulatoria.	
(Menor, o más lenta, corriente circulatoria a través de los tejidos).	
<p>Baja presión arterial. Aumento de tensión venosa. Velocidad circulatoria disminuida.</p> <p>Obstrucción arterial.</p>	<p>Shock.</p> <p>Insuficiencia circulatoria. Obstrucción venosa. Endarteritis obliterante. ? Espasmo arterial.</p>
IV. Anoxemia Tisular.	
Células de los tejidos no utilizan O ₂	
	<p>Alcoholismo. Intoxicación por cianuro. ? Soroche. ? Algunos narcóticos.</p>

Características fisiológicas del nativo de la Altura

La altura ha sido considerada, de tiempo atrás, como un fértil campo de investigación. Las primeras observaciones fueron orientadas con un espíritu netamente fisiológico estudiando los efectos transitorios de un estado de anoxemia. Más tarde, el rápido desarrollo de las vías de comunicación y el fácil acceso a altos lugares con poblaciones permanentes unido al sorprendente desarrollo de la aviación que remonta hombres a alturas realmente fantásticas, añadió a estos estudios una faz de utilidad práctica.

Más lento, y quizás todavía no apreciado debidamente, es el reconocimiento de que estas investigaciones tienen un significado más allá de lo fisiológico, puesto que sirven para explicar mejor las características de los procesos de anoxemia que encontramos en tantas entidades morbosas.

Una revisión de la inmensa literatura acumulada por innumerales investigadores en muchos años de trabajo, muestra, curiosamente, que la mayoría de estas investigaciones se relacionan con los efectos producidos por estadías más o menos cortas en la altura o en cámaras de baja presión atmosférica, pretendiendo, erróneamente, comparar las observaciones recogidas con las características fisiológicas del hombre del llano. Han olvidado que la interpretación de los fenómenos de anoxemia es incompleta y falsa si no se toma como base fundamental comparativa las características fisiológicas del único organismo realmente adaptado a la anoxemia crónica, es decir al nativo de la altura, al hombre o animal que ha nacido y desarrollado en este ambiente. Monge ha sido uno de los primeros en señalar la absoluta necesidad de estudiar al nativo de la altura y de fijar sus caracteres biológicos de hombre adaptado. Salvo muy contadas excepciones, carentes de importancia, todas las investigaciones a este respecto se han hecho en el nativo de nuestros Andes.

Revisemos brevemente cuales son las características biológicas de este hombre. Fué Barcroft y sus colaboradores (37), en 1923, los primeros que demostraron una baja saturación de O₂ en la sangre arterial de los habitantes de la altura. Esta observación fué confirmada más tarde por una Expedición de la Facultad de Medicina de Lima (38), y por nosotros en Moracocha (39). En investigaciones que en la actualidad llevamos a cabo en Oroya (12,200 pies, presión barométrica \pm 480 mm Hg) hemos encontrado un promedio de 87.4 % de saturación de O₂ en la sangre arterial de individuos normales y residentes en este lugar. Recientemente Talbot y Dill (40) han observado igual disminución en residentes de los Andes Chilenos. Estas diversas observaciones han probado, de una manera concluyente, que el hombre de la altura vive en un estado crónico de anoxemia, y que el grado de

esta es proporcional a la altura en que se halla. Este hecho es el mejor argumento que se puede oponer a la teoría de secreción vital de O₂ en la membrana alveolar (Haldane).

La anoxemia crónica ha impreso ciertas modificaciones en el fisiologismo de estos individuos nacidos y desarrollados en estas condiciones. Desde un punto de vista respiratorio estos caracteres poseen un interés especial e importante. Forbes (41), en 1870, fué el primero en llamar la atención sobre el amplio volumen torácico de los indígenas de nuestras serranías. Los datos acumulados por Barcroft y otros (37) en sus estudios de Cerro de Paseo, confirmaron esta observación, y Keith (42), después de examinar algunas radiografías torácicas tomadas en aquella expedición, concluye de igual manera.

Igual observación fué hecha por nosotros (38) en 1928, y más tarde, durante una prolongada estadía en Morococha (14,890 pies de altura; presión barométrica \pm 440 mm Hg) emprendimos un detallado estudio de los caracteres biométricos de los indígenas residentes. De los datos adquiridos en el examen de varios centenares de individuos (43) concluimos que el indígena peruano de las serranías posee un amplio y voluminoso torax, comparado bajo la base de estatura y área de superficie con individuos de otras razas y al nivel del mar, y que este amplio torax posee un buen poder de expansión y una mayor capacidad de ventilación pulmonar, evidenciado esto último por una elevada capacidad vital. (Figura 1). Quizás el aspecto más interesante de este estudio (43) lo constituyó la demostración de que estos caracteres biométricos de adaptación respiratoria se encontraban también en la niñez y adolescencia, pues las observaciones incluyeron nativos desde los 4 años de edad véase Tablas 2 y 3, y Figura 2).

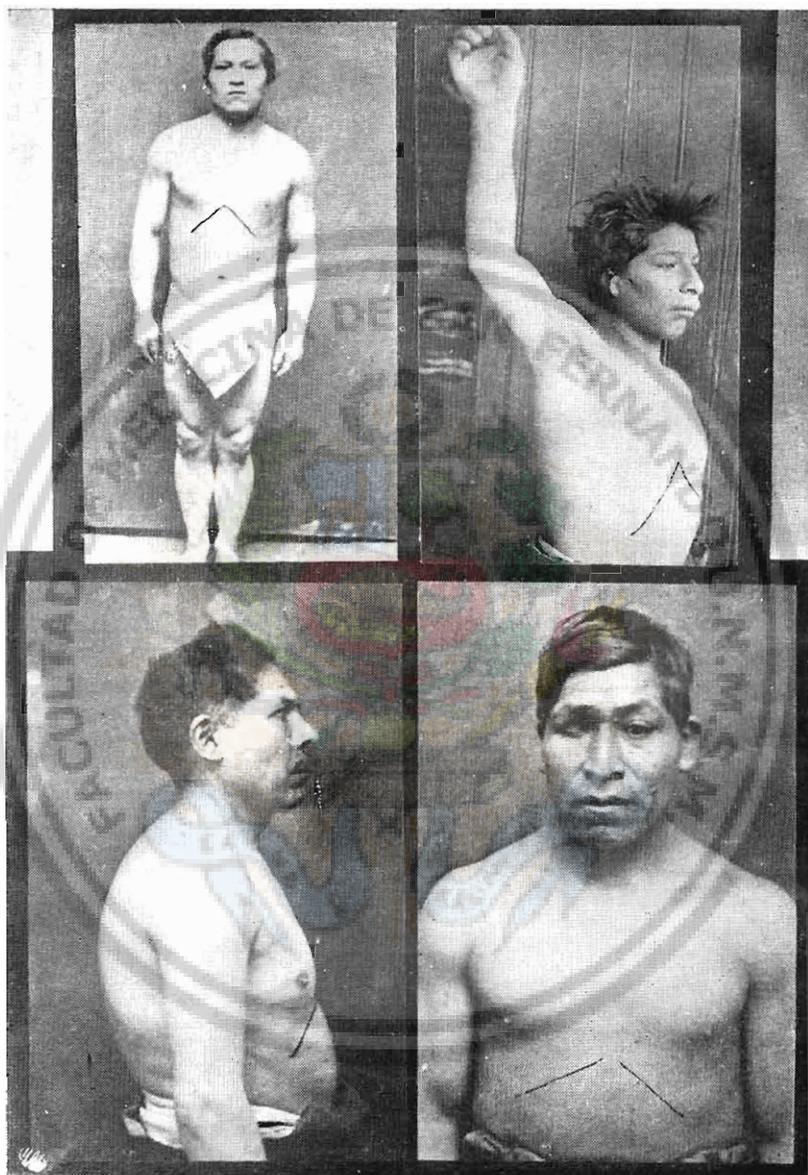


Figura No. 1.

Fotografías de Indígenas residentes en Morococha (14.890 pies de altura).
Notar el amplio volumen torácico. (De Hurtado [43]).

T A B L A 2

Características biométricas en la infancia y adolescencia

(Observaciones en indígenas residentes en Morocochoa, a 14.890 pies de altura)

No. de observaciones	Edad. (años)	P R O M E D I O S														Capacidad vital (cc.)	Ángulo posal (°)
		Estatura (cms.)	Peso. (kilos)	Área de superficie. (m ²)	Tórax. ancho (cms.)	Tórax. profundidad (cms.)	Tórax. altura (cms.)	Volumen tóraxico. (lit.)	Índice tóraxico	Circunferencia tóraxica (cms.)	Base pulmonar izda. (cms.)*	Base pulmonar dcha. (cms.)*	Expansión tóraxica (cms.)				
2	4	96.5	15.0	0.62	15.3	13.7	10.5	2.20	89.5	53.2	85	
4	5	106.7	19.6	0.76	17.7	14.5	11.7	2.56	81.9	57.6	75	
3	6	110.3	20.4	0.79	18.0	14.3	12.3	3.17	79.4	58.0	84	
16	7	112.6	20.8	0.80	17.9	14.2	11.8	3.00	79.3	57.6	83	
33	8	116.4	22.4	0.86	18.7	14.6	12.6	3.44	78.1	60.0	82	
14	9	118.9	25.5	0.92	19.2	15.3	13.0	3.81	79.1	61.3	84	
21	10	122.2	25.3	0.93	19.6	15.1	13.1	3.88	77.0	62.5	89	
12	11	127.9	29.1	1.01	19.9	15.8	13.7	4.31	79.4	64.7	88	
22	12	132.3	30.4	1.06	20.3	16.1	14.6	4.77	79.3	66.0	88	
8	13	137.2	34.3	1.15	21.1	16.7	14.8	5.21	79.1	68.7	89	
8	14	142.7	34.5	1.19	21.7	16.5	15.9	5.69	76.0	68.4	89	
3	15	147.3	38.5	1.26	22.5	17.1	15.8	6.08	76.0	71.3	84	
13	16	154.8	45.3	1.41	23.3	18.1	16.9	7.12	77.6	74.7	89	
21	17	153.1	45.5	1.40	24.4	18.6	17.6	7.59	76.2	77.3	87	
64	18	156.6	49.2	1.49	25.5	18.9	18.1	8.72	74.1	80.1	85	
94	19	157.8	51.2	1.50	25.6	19.3	18.3	9.04	75.3	81.6	90	

(*) Distancia en centímetros del ángulo del omoplato.

T A B L A 3

Características biométricas en adultos

OBSERVACIONES EN INDÍGENAS RESIDENTES EN MOHOGUCHA, A 14890 PIES DE ALTURA

	— 20 a 34 años —				— 35 a 49 años —				— 50 a 75 años —											
	Media E. P.	Desviación Standard E. P.	Coeff. de variación %	Variaciones	Media E. P.	Desviación Standard E. P.	Coeff. de variación %	Variaciones	Media E. P.	Desviación Standard E. P.	Coeff. de variación %	Variaciones								
No. de casos: 479	Promedios: Estatura, 159 cms. Peso, 55.4 kilos Área de superficie, 1.56 m. ² Índice Peso: Estatura : 2.19				No. de casos: 105				Promedios: Estatura, 159 cms. Peso, 56.8 kilos Área de superficie, 1.58 m. ² Índice Peso: Estatura : 2.27				No. de casos: 29				Promedios: Estatura, 158 cms. Peso, 55.2 kilos Índice Peso: Estatura : 2.17 Área de superficie, 1.55 m. ²			
Ancho. (cms.)	26.8 ± 0.05	1.60 ± 0.03	5.9	121.0	31.5	27.4 ± 0.12	1.76 ± 0.08	6.4	22.5	31	26.9	0.19	1.56 ± 0.14	5.8	23	29.5				
Profundidad. (cms.)	15.8	0.04	1.26	0.03	6.3	16.0	23.5	20.8	0.11	1.61	0.08	7.7	17.5	25	21.1	0.21	1.66	0.15		
Altura. (cms.)	19.4	0.05	1.56	0.03	7.8	15.0	23.0	20.2	0.11	1.69	0.08	8.3	17	24.5	20.3	0.16	1.30	0.12		
Volumen. (litros)	9.94	0.04	1.41	0.03	14.1	15.83	14.22	11.63	0.12	1.82	0.08	16.5	7.75	18.72	11.01	0.15	1.21	0.11		
Circunferencia. (cms.)	84.2	0.06	2.0	0.04	2.3	71.5	92.2	88.7	0.42	6.3	0.23	7.1	76	108	86.8	0.41	1.32	0.28		
Base pulmonar izda. (cms.)**	13.5	0.16	1.19	0.11	14.0	8	18	14.0	0.37	1.19	0.28	13.6	10.5	17.5	15.2					
Base pulmonar dcha (cms.)**	12.6	0.13	1.6	0.09	12.5	8	16	13.4	0.39	2.0	0.28	14.7	10	17	14.5					
Índice	74.2	0.18	1.57	0.12	7.6	60.7	100	76.8	0.42	6.3	0.03	8.2	63	103	77.9	0.85	6.76	0.59		
Expansión (circunfer.) (cms.)	9.0	0.04	1.12	0.03	13.3	6	14	8.2	0.10	1.13	0.07	15.8	5	11.5	7.5	0.21	1.30	0.14		
Expansión lateral. (cms.)	2.7	0.05	1.06	0.03	22.2	1.5	4.5	2.6	0.08	0.4	0.05	15.3	2	3.5	96					
Expansión antero-poster. (cms.)	3.3	0.05	0.6	0.03	18.1	2.0	4.5	2.8	0.11	0.6	0.08	21.4	2	4.0						
Ángulo costal. (°)	91.4	0.11	13.1	0.08	14.3	61	125	91.6	0.22	12.0	1.59	13.1	68	111						
Capacidad vital. (cc.)	4240	15.3	480	10.8	11.3	3000	5000	4090	33.8	513	23.9	12.5	13000	6000	3680	78.9	630	55.4		

* E. P. equivale a "Error Probable"

** Distancia en cms. del ángulo del omoplato.



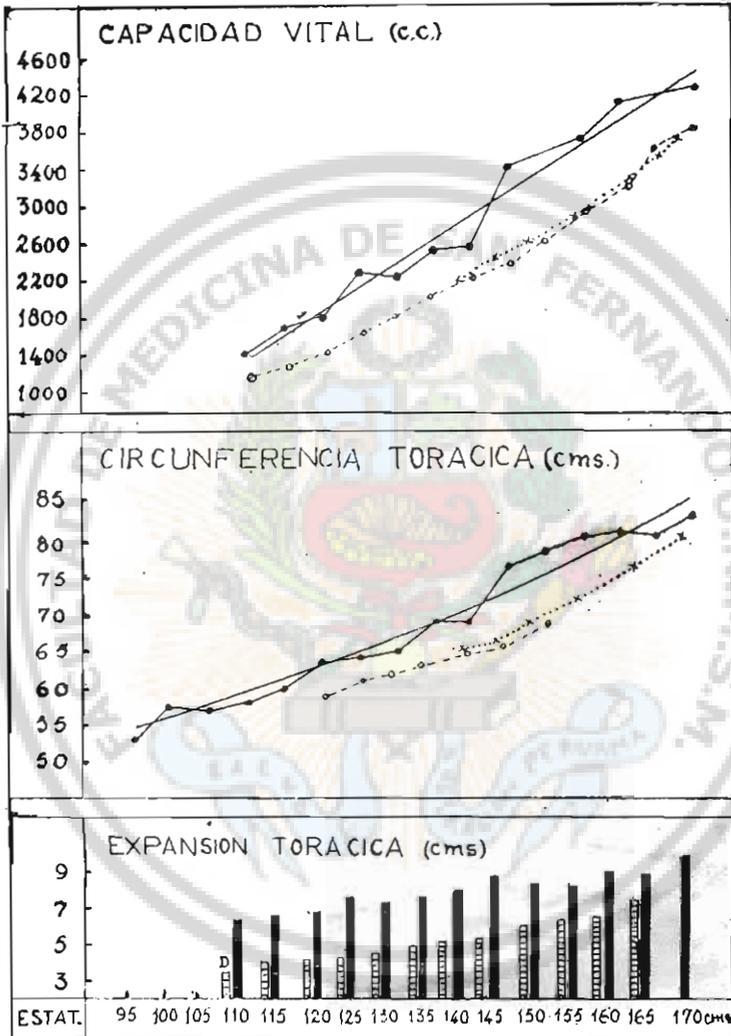


Figura No. 2.

Capacidad vital, circunferencia y expansión torácica en niños y adolescentes indígena residentes en Morococha (11.890 pies de altura), comparados bajo la base de estatura con otras razas (americanos y argentinos).

Las líneas sólidas punteadas y las columnas negras corresponden a los promedios obtenidos en los indígenas; las líneas ininterrumpidas son curvas matemáticamente calculadas. Las líneas interrumpidas representan las observaciones hechas en las otras razas. (De Hurtado [38]).

Preciso fué profundizar aún más esta observación clínica y antropológica para hallar la explicación adecuada. Con este fin examinamos, con la generosa ayuda del Prof. Pedro Weiss, macroscópica e histológicamente pulmones de nativos sanos, muertos accidentalmente, y que habían residido por largo tiempo en este lugar (Morococha). A esas observaciones añadimos idénticos exámenes en pulmones de perros y cuyes nacidos en la altura. Lo que se encontró (43) fué interesante y significativo. Los pulmones presentaban una evidente dilatación de los alveolos y un mayor calibre y ensanchamiento de los capilares en la membrana alveolar, confirmando así muestras presunciones clínicas de años atrás (38), cuando declaramos que uno de los procesos fundamentales de adaptación a la altura consistía en un estado de enfisema que denominamos "fisiológico". (Figura 3 y 4).



Figura No. 3.

Aspecto macroscópico del pulmón de un perro residente en Morococha, a 14,890 pies de altura. (dibujo inferior), comparado con otro estudiado al nivel del mar (dibujo superior). (De Hurtado [43]).

Cuál es el significado de estos procesos al nivel pulmonar? La dilatación alveolar y capilar significa una mayor área de contacto entre el aire y la sangre, favoreciendo así la difusión de los gases respiratorios. Experimentalmente esto ha sido comprobado por Ande-

res y Cloetta (14), Churchill (15) y Vérzar (16). Krogh (17), (18), en sus monumentales trabajos sobre fisiología capilar ha demostrado que en condiciones en las que hay una mayor demanda por oxígeno la red capilar se dilata y ensancha y nuevas vías circulatorias entran en función aumentando así la superficie de difusión. La posibilidad de que este último proceso ocurra a nivel pulmonar encuentra base expe-



Figura No. 4.

Estudio histológico (microfotografía) del pulmón de un indigena muerto accidentalmente en Oroya (12,200 pies de altura).

rimental en las experiencias de Wearn y sus colaboradores (49), quienes han observado directamente en el microscopio la red capilar de los pulmones. Es interesante anotar que en 1909, Speld y Desguin (50) observaron que los pulmones de conejos residentes en Col d' Olen

(3.000 metros de altura) contenían una mayor cantidad de sangre comparados con los que se hallaban en Bruselas.

Idénticos procesos de adaptación pulmonar a una mayor demanda metabólica han sido observados en la actividad muscular (51), (52), (53). Estudios que estamos verificando en la actualidad en Oroya nos permiten afirmar que estos procesos anatómicos de dilatación alveolar se traducen en una mayor cantidad de aire residual acompañada de una elevada capacidad vital, observaciones estas que confirman concluyentemente la existencia de un enfisema "fisiológico", compensador, en los nativos de la altura.

La observación original de Bert (54), quién en 1882 observó que la sangre de hombres y animales residentes en la altura tiene una mayor capacidad de combinación con oxígeno, ha sido confirmada por la mayoría de los investigadores. En los nativos de los Andes Peruanos esto ha sido demostrado por Barcroft y otros (37), Fitzgerald (55), Monge y sus colaboradores (38), Hurtado y Guzmán Barrón (56) y Hurtado (39). La mayor actividad eritropoyética se refleja en un aumento de reticulocitos en la sangre circulante (37), (56), y ha sido también confirmada por estudio directo de la médula ósea (57), (58). A esta mayor formación de hematíes corresponde, quizás por mecanismo de equilibrio, una mayor destrucción globular, evidenciada en una cantidad elevada de bilirubina en el plasma o suero (38), (56).

La policitemia "normal" de los nativos de la altura constituye un proceso de adaptación que no es considerado de importancia fundamental por la mayoría de los investigadores (59), (13), (60), (61). Dill, Edwards, Föllig y Obert (62) hallaron solo un pequeño aumento de Hb a 14,000 pies de altura y demostraron que no hay relación entre el nivel de policitemia y los síntomas experimentados. Idéntica observación fué hecha por nosotros (39) en más de 100 observaciones, practicadas en Morococha, comprobando una marcada variación en el nivel policitémico de los nativos indígenas, todos los cuales estaban perfectamente adaptados. Sin embargo el aumento de hemoglobina puede indirectamente elevar la tensión venosa de oxígeno, y de esta manera influenciar en igual sentido la tensión capilar.

Desde el punto de vista de adaptación hematológica quizás mayor interés se encuentra en la consideración de las características morfológicas del hematíe, pues recordemos siempre que es este último la unidad respiratoria a nivel hemático. En nuestras observaciones de Morococha (39) indicamos que el glóbulo rojo de los nativos de la altura posee un mayor volumen y que posiblemente esto significaba una mayor área de difusión, facilitando así el suministro de O₂ a los tejidos. En las investigaciones que llevamos a cabo en Oroya, en estos mismos nativos, hemos hallado idénticas caracterís-

ticas morfológicas: el glóbulo rojo tiene un mayor volumen y diámetro resultando esto en una mayor área de superficie. Esta demostración la hemos confirmado, con un estudio comparativo hecho en individuos que viven en el llano (63).

No hay en la literatura observaciones referentes al volumen de sangre circulante en los nativos y residentes en la altura. Esta investigación tiene especial importancia para poder fijar apropiadamente los caracteres de esta policitemia "normal", y para que sirva de base comparativa a estudios patológicos, a los que nos referiremos más adelante. En nuestras observaciones en Oroya (próximas a publicarse) hemos encontrado que el volumen total de sangre circulante no está aumentado en estos nativos (comparando los resultados con los obtenidos al nivel del mar), pero en cambio hay una elevación en el volumen de hemáties y en la cantidad de hemoglobina circulante. Corresponde a esta alteración una reducción proporcional en el volumen plasmático. Esta mayor proporción de hemáties a plasma es responsable del aumento de viscosidad sanguínea en los nativos.

Desde un punto de vista circulatorio el fisiologismo del nativo de la altura ha sido muy poco estudiado y afirmaciones definitivas no pueden todavía hacerse. Monge y sus colaboradores del Instituto de Biología Andina (64) han hecho algunas interesantes observaciones sobre el ritmo del pulso, pero es evidente que el significado de estos estudios es limitado mientras que no se lleven a cabo observaciones más amplias y que se relacionen con la velocidad circulatorias, cantidad de sangre puesta en circulación por el corazón, etc., Clínicamente es fácil observar en estos nativos una dilatación capilar generalizada, y cuyo significado posiblemente es el mismo que hemos discutido en relación con el ensanchamiento capilar a nivel pulmonar: Una mayor área de difusión para el intercambio gaseoso. Desde este punto de vista es un proceso compensatorio.

El estudio metabólico del individuo de la altura tiene una importancia fundamental. En numerosas observaciones que hemos llevado a cabo (65) en diversos lugares de los Andes Peruanos no hemos encontrado alteración significativa en el metabolismo básico. Es preciso estudiar el intercambio gaseoso y el equilibrio ácido-básico en la actividad muscular. Las observaciones que se han hecho al respecto necesitan de una revisión adecuada para poder llegar a conclusiones definitivas.

Adaptación al nivel tisular

En los párrafos anteriores hemos indicado que el nativo de la altura posee ciertos caracteres peculiares en su fisiologismo, impuestos por el estado de anoxemia crónica en que vive, y que pueden in-

interpretarse como procesos compensatorios. Estas observaciones sugieren una lógica pregunta: Bastan estos procesos para explicar la profunda diferencia que existe, bajo el punto de vista de adaptación, entre el nativo de la altura y el individuo que sube del llano? Peters y Vau Slyke (66) en su clásica obra responden en sentido negativo. En parte nos asociamos a esta idea, pues es fácil advertir que de los procesos conocidos de adaptación la mayor parte, sino todos, se refieren a mecanismos a nivel pulmonar y hemático. En 1932, (39), cuando comentábamos las observaciones hematológicas hechas por nosotros en Morococha, concluimos que el suministro adecuado de O₂ a los tejidos constituía el problema básico y fundamental de la vida en la altura, es decir señalamos el **nivel tisular** como el de importancia máxima, recordando que la sangre llega este nivel con una mayor cantidad de oxígeno, pero a menor tensión, y esto dificulta su adquisición por los tejidos.

En 1926, Whipple (67) demostró la importancia fisiológica de la hemoglobina contenida en los músculos encontrando una elevada cantidad de esta substancia en perros sometidos previamente a una intensa actividad muscular. La posible existencia de idéntico proceso de adaptación a la altura ha sido por largo tiempo una preocupación nuestra, y afortunadamente tuvimos la oportunidad de adquirir la técnica original de Whipple cuando trabajamos en sus laboratorios (1932). Las observaciones preliminares que hemos llevado a cabo en perros, nativos de la altura, y en colaboración con Rotta, Merino y Pors, nos hace afirmar, provisionalmente, que un aumento de la hemoglobina muscular constituye un proceso de adaptación a la anoxemia crónica de la altura. (Tabla 4). Creemos que esta demostración, no hecha anteriormente por investigador alguno, posee una importancia incalculable y abre un nuevo horizonte en la explicación, hasta hoy inadecuada, del porqué el nativo de la altura es capaz de vivir normalmente y aun desarrollar una admirable eficiencia muscular en condiciones de anoxemia constante. La miohemoglobina facilita la adquisición de oxígeno por los tejidos, proceso éste en el que descansa todo el problema de la altura.

Antes de terminar el capítulo referente al hombre de la altura es natural preguntar si los procesos de adaptación que se observan en él constituyen caracteres raciales (idiocaracteres), transmitidos de generación a generación, o si representan caracteres adquiridos (paracaracteres) después de la vida fetal. Pregunta esta de enorme significado biológico, y cuya respuesta no es posible formularla todavía. Transportado al llano este hombre de la altura modifica su fisiologismo. Es esta "modificación" el retorno a un estado normal, o es un cambio una variación de carácter patológico? Más como una observación aislada e interesante, que como una demostración de alto signifi-

T A B L A 4

Investigaciones preliminares sobre Mio - hemoglobina *

DIAFRAGMA		PIERNA		PECHO		CORAZON	
Lima	Altura	Lima	Altura	Lima	Altura	Lima	Altura
Mgms. de 46 por 100 gms. de músculo							
321	696	294	532	296	499	206	285
483	560	320	451	322	463	220	256
520	837	453	712	394	604	296	377
340	966	273	679	224	723	204	399
301	...	232	...	252	...	174	...
552	...	643	...	372	...	277	...
547	...	337	...	299	...	285	...
P r o m e d i o s							
308	572	237	329	438	765	365	593

* En 7 perros de Lima y 4 de la altura (De Hurtado, Rotta, Merino y Pons; alimentados uniformemente)

ficado, mencionaremos el hecho de que en un recién nacido, estudiado en Oroya, hemos encontrado en el momento mismo del nacimiento y en los días sucesivos, una mayor cantidad de hemoglobina y un mayor número de hematíes en la sangre circulante que en recién nacidos observados al nivel del mar (investigaciones inéditas de Pons y Merino). Posiblemente esto se relaciona con el suministro materno de una sangre anoxémica durante la vida fetal, es decir que ha existido un estímulo eritropoyético antes del nacimiento.

Procesos de adaptación que ocurren al ascender a la Altura

El individuo y animal procedente del llano y que asciende a la altura experimenta ciertas alteraciones, la mayoría de las cuales pueden interpretarse como procesos de adaptación al estado de anoxemia que rápidamente se desarrolla. Es inútil insistir sobre la necesidad de mencionar estos procesos antes de poder discutir adecuadamente los fenómenos patológicos (Soroche) que suelen presentarse en aquellas condiciones

El mayor número de observaciones que se han hecho se refieren a procesos respiratorios y hematológicos observados durante una breve estadía en la altura y en cámaras de baja presión atmosférica.

Anatómicamente ocurren interesantes alteraciones al nivel pulmonar. En 1894, (68), Kronecker halló congestión y dilatación de los capilares en animales sujetos a una baja tensión atmosférica, y esta observación fué confirmada más tarde por Tigerstedt (69), Bartlett (70), Jacobi (71), Rippstein (72), Vacek (73), y en los últimos años por Campbell (74) y Schabert (75). Acompaña a estas alteraciones una dilatación de la cavidad alveolar, cuyas paredes se ensanchan sin que ocurran alteraciones estructurales, lo que corresponde a un verdadero proceso de enfisema "fisiológico". Esta última observación ha sido hecha por algunos de los investigadores ya citados (73), (75) y por otros (76).

En 1934, en colaboración con Kaltreider y McCann (77) observamos alteraciones similares en pulmones de cuyes sometidos por dos horas a una presión equivalente a 16,400 pies de altura. (Figura 5). Recientemente Mori Chávez (78) ha encontrado idénticos procesos en pulmones de diferentes animales, después de una breve estadía en diferentes lugares de los Andes.

A estas alteraciones anatómicas en el pulmón, las que pueden considerarse como rápidos procesos de adaptación ya que fundamentalmente aumentan la superficie de difusión y facilitan la adquisición

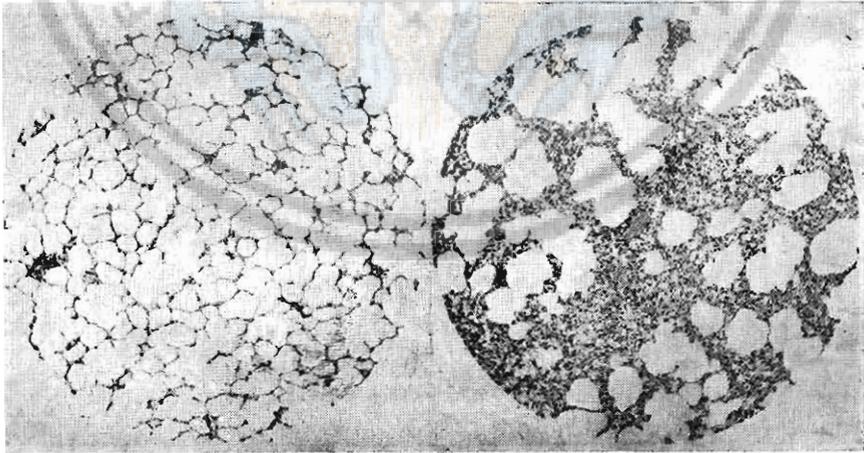


Figura No. 5.

Aspecto microscópico de los pulmones de un cuy (derecha) sometido por dos horas a una presión barométrica de 419 mm. Hg., comparado con otro al nivel del mar (izquierda). Corte obtenido de la zona central. Aumento x 50. (De Hurtado, Kaltreider y McCann [77]).

de O₂, corresponden otras alteraciones no menos interesantes. Prinzmetal (79) demostró experimentalmente en animales que la anoxemia causa un aumento en el perímetro torácico y una mayor negatividad en la presión intrapleurar. Esta última observación ha sido confirmada recientemente por García Rosell (80) en enfermos tuberculosos, durante un ascensión a los Andes.

Todos los investigadores están de acuerdo en afirmar ((55), (70), (81), (37), (82), (83), que un aumento de la ventilación pulmonar (mayor volumen de aire respirado por minuto) es uno de los procesos más constantes que ocurre en la altura, y que esto resulta en una elevación de la tensión del O₂ alveolar, con la correspondiente disminución de la tensión del CO₂. Últimamente se ha indicado (84), (85), que este aumento en la ventilación se efectúa por estímulo del seno carotídeo.

Una de las alteraciones que se ha observado con mayor frecuencia es la disminución de la capacidad vital al ascender a la altura (Figura 6)), siendo esta disminución proporcional a la altura alcanzada. Este proceso se debe posiblemente a una menor elasticidad de la membrana alveolar por efecto de la congestión y engrosamiento capilar. Idéntica explicación se ha dado a la reducción de la capacidad

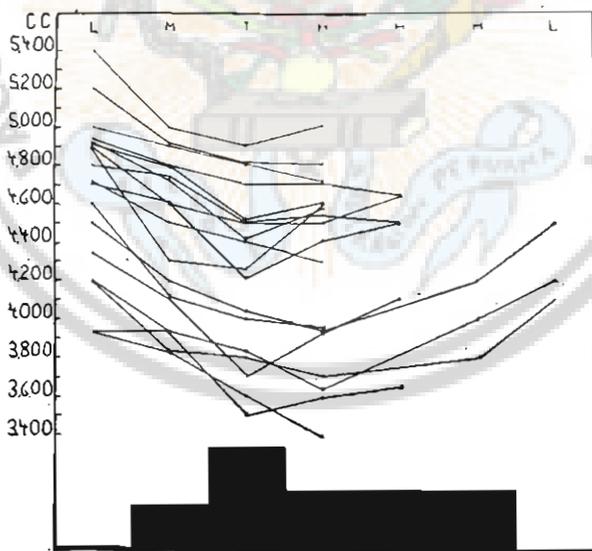


Figura No. 6.

Disminución de la capacidad vital, en 17 individuos, al ascender a la altura.

Observaciones hechas en Lima, Matucana (5.300 Tillo (15.600 pies) y Huanayo (10.700 pies). (De Hurtado y Guzmán Barrón [56]).

vital en casos de insuficiencia circulatoria (86), hipótesis que ha sido comprobada en los estudios experimentales de Drinker, Peabody y Blungart (87). Es importante anotar el hecho de que Schneider (88) ha demostrado que la inhalación de oxígeno puro, en condiciones de baja presión atmosférica, aumenta la capacidad vital, observación que sugiere una correspondiente disminución en la dilatación capilar de la membrana alveolar e indica que este último proceso no es un efecto mecánico sino una reacción compensadora al estado de anoxemia.

Proporcionalmente a la disminución de la capacidad vital hay un aumento moderado en el aire residual (Figura 7), como ha sido demostrado por nosotros (77) en observaciones hechas en la cámara de baja presión atmosférica. Esta observación confirma el desarrollo de un proceso enfisematoso compensador durante las primeras horas de exposición a una baja tensión atmosférica.

Todos los que han estudiado los efectos de una baja tensión de oxígeno están de acuerdo en afirmar que en los hombres y animales, sujetos a esta influencia, se produce un rápido aumento en los hematíes y hemoglobina circulante. Las observaciones fundamentales de Barcroft (89) y otros (90), (91), (92), (93), han demostrado que esta eritrocitosis inmediata es debida, a lo menos en parte, a la contracción del bazo, órgano de reserva y almacenaje de hematíes. Teniendo en cuenta la capacidad limitada de este órgano es posible que otros mecanismos también intervengan en la liberación de hematíes. Se ha sugerido (94) que la médula ósea posee igual mecanismo.

Algunos investigadores han estudiado el volumen de sangre circulante en hombres y animales después de algunos días de residencia en la altura, y la mayoría de ellos (10), (95), (96), (97), (98), (99), afirman que ocurre un ligero aumento en el volumen absoluto de hematíes.

Con respecto al equilibrio ácido-básico en la sangre circulante se ha observado, en diversas investigaciones (37), (38), (100) una ligera tendencia a la alcalosis al llegar a la altura. Preciso es recordar que la cantidad de CO₂ en la sangre circulante sufre una reducción apreciable en estas condiciones. Una mayor alcalinidad favorece la adquisición de oxígeno por la hemoglobina circulante pero dificulta la liberación de este gas a nivel de los tejidos. Interesante a este respecto es la reciente observación de Edwards (101) en los Andes Chilenos. Este investigador ha encontrado solo un ligero aumento de ácido láctico en la sangre, en condiciones de reposo y después de la actividad muscular, y advierte que en la altura no hay acumulación de grandes cantidades de esta substancia, lo que sugiere la existencia de un mecanismo de protección. Diversas observaciones (65) referentes al metabolismo básico de los recién llegados a la altura ha indicado que no existen variaciones apreciables; el consumo de oxígeno, com-

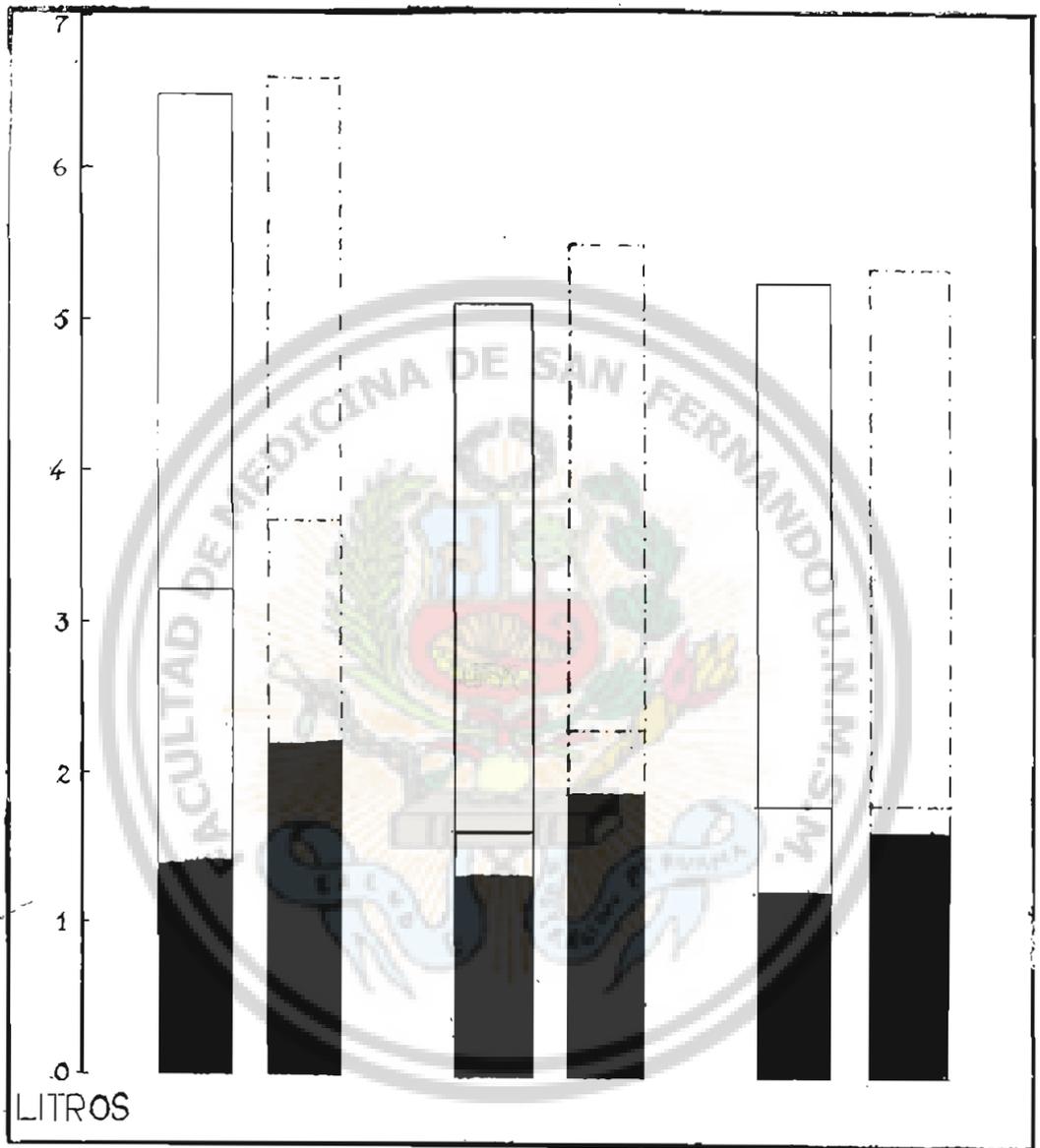


Figura No. 7.

Determinaciones de capacidad pulmonar en tres sujetos expuestos por dos horas a una presión atmosférica correspondiente a 16.400 pies de altura.

Las columnas de líneas ininterrumpidas corresponden a las observaciones hechas al nivel del mar; las de líneas interrumpidas a las hechas en las condiciones experimentales.

Notar el aumento de aire residual (zona negra) y la disminución de la capacidad vital (zona blanca). La línea que divide la capacidad vital corresponde a la capacidad media. (De Hurtado, Kaitreider y McCann [77]).

putado bajo la base del área de superficie del cuerpo, tiene más o menos idénticos valores en el llano y en la altura.

Desde un punto de vista circulatorio la mayoría de las observaciones (38), (64), (102), se han hecho con referencia al ritmo del pulso, tensión arterial y venosa, y es preciso que se hagan investigaciones más completas para poder escribir el capítulo definitivo de la inmediata adaptación circulatoria a un estado de anoxemia.

Muchos investigadores (103), (105), (106), (107), (108), (109) están de acuerdo en afirmar que en condiciones de anoxemia aguda ocurre una dilatación del corazón. Meyer (110) y Strohl (111) han indicado que esta dilatación afecta preferentemente al ventrículo derecho, lo que quizás se explica por el aumento de tensión pulmonar resultante de la congestión de los capilares de este órgano.

Alteraciones electrocardiográficas, consistentes en variaciones de la onda T y en el segmento S-T, en estados de anoxemia, han sido descritas últimamente (112). Una dilatación marcada y generalizada de los capilares ha sido igualmente observada (113) en individuos recién llegados a la altura.

De esta rápida revisión de las observaciones más importantes que se han hecho en individuos y animales, durante las primeras horas o días de haber estado expuestos a una baja tensión atmosférica, es evidente que un mayor acopio de datos es necesario para la dilucidación definitiva del importante problema de la aclimatación.

El individuo que asciende a la altura experimenta alteraciones en su fisiologismo que lo acercan a las características fisiológicas del nativo y residente en la altura. Y que estas alteraciones, o mejor dicho procesos compensatorios, pueden ser realmente efectivos ha sido ya demostrado por la audacia humana, que no ha trepidado en enviar un puñado de héroes a una altura de 28,000 pies, en un vano esfuerzo de conquistar al célebre Monte Everest (114).

Soroche

Acosta (115), en 1596, en una admirable descripción de los síntomas que experimentó al atravesar una "sierra altísima", en el Perú, atribuye aquellos al "ayre subtilísimo". Treceientos años más tarde Paul Bert (54) reemplaza estas palabras por términos más científicos, e indica que la patogenia del Soroche se debe fundamentalmente a la baja tensión del oxígeno atmosférico. Hasta hacen muy pocos años nada de importancia habíase agregado a estas observaciones, pues si bien es cierto que siempre ha existido uniformidad de opinión en atribuir fundamentalmente la sintomatología de este síndrome al factor anoxemia, en cambio muchas han sido las teorías avanzadas en explicar el mecanismo de producción.

Encinas (38) ha hecho una completa descripción de estas teorías, la mayoría de las cuales tienen hoy solo un interés histórico. Pasemos igualmente por alto la sintomatología, tan rica y variada, de este síndrome. Descripciones interesantes y completas han sido hechas por el mismo Encinas (38), Haldane y sus colaboradores (40), Barcroft y otros (37), y Meakins y Davies (416). Mencionemos únicamente que gran parte de esta sintomatología se debe a alteraciones relacionadas con el sistema nervioso central y periférico, y que existen marcadas variaciones de individuo a individuo, tanto en la clase de síntomas como en la intensidad de ellos. Variaciones también existen en relación con el nivel de altura necesario para que ocurran estos síntomas, y el tiempo de estadía antes de la iniciación.

Ciertos aspectos climáticos aguardan todavía la explicación adecuada, tal como la existencia de ciertos lugares donde los casos de Soroche son más frecuentes, comparados con otras regiones a igual o mayor altura.

La causa del Soroche ha sido siempre atribuida a factores pulmonares. Kronecker (68), en 1894, y años más tarde Barlett (70) atribuyeron la sintomatología a los procesos congestivos pulmonares, que a su juicio alteraban seriamente la eficiencia de la función respiratoria. Recientemente Mori Chavez (78), basándose en observaciones experimentales en animales, explica las alteraciones que se observan a nivel pulmonar por factores nerviosos y humorales.

En 1922 Harrop (117) observó que aquellos miembros de la expedición de Barcroft que presentaban, al nivel del mar, un coeficiente bajo de difusión al oxígeno, desarrollaron más tarde síntomas de Soroche al ascender al Cerro de Pasco. Fundándose en esta observación, y en estudios clínicos, Monge (38), en 1928, formula su hipótesis sobre la patogenia de este síndrome, clasificándolo como una Eritremia Aguda, y atribuyendo la sintomatología a un defecto de permeabilidad de la membrana alveolar.

A nuestro juicio las teorías pulmonares del Soroche no toman en cuenta el aspecto básico del problema de la altura, o sea que la dificultad no reside precisamente en adquirir oxígeno a nivel pulmonar, puesto que en la mayoría de los casos, con y sin Soroche, la sangre arterial abandona los pulmones con una mayor cantidad de este gas. La dificultad estriba en su adquisición por los tejidos pues la baja tensión a que es transportado hace difícil dicho proceso. Esta concepción fundamental y lógica del problema traslada al nivel de los tejidos el mecanismo responsable de la adaptación o la imposibilidad de adquirir ésta.

Las observaciones de Harrop (117) no han sido confirmadas por ninguna otra investigación posterior, y carecen de la corroboración

ción esencial para ser admitidas sin réplica: la demostración de un coeficiente bajo de difusión en el momento mismo del soroche. En cambio las recientes observaciones de Guzmán Barrón, Dill, Edwards y Hurtado (118) en Ticlio (4,740 metros de altura; presión barométrica 432 mm. Hg.), tienen un significado que podemos clasificar de concluyente, en excluir factores pulmonares de la etiopatogenia del Soroche. Estos investigadores demostraron que la ocurrencia del Soroche en un grupo de 10 individuos no tuvo relación alguna con la tensión del O₂ y CO₂ en el aire alveolar, con el grado de saturación de la sangre arterial (grado de anoxemia) y con la cantidad de Hb circulante. (Tabla 5) A propósito de esta última observación creemos que

T A B L A 5
 INVESTIGACIONES EN EL SOROCHÉ
 (Ticlio a 15,500 pies de altura)

SANGRE ARTERIAL		p O ₂		AIRE ALVEOLAR		HEMOGLOBINA	
% saturación O ₂		AIRE ALVEOLAR		p CO ₂		Cms. por 100 cc.	
Soroche	Sin Soroche	Soroche	Sin Soroche	Soroche	Sin Soroche	Soroche	Sin Soroche
74.6	72.9	53.9	49.8	23.9	26.9	17.1	14.7
70.3	78.7	50.9	49.5	24.8	26.4	17.8	17.2
81.7	73.8	44.1	30.1	16.9	14.7
....	65.4	15.8
....	75.3	45.0	29.7	17.9
....	73.3	74.0	28.3	18.3
P r o m e d i o s							
75.5	73.2	52.4	47.1	24.3	28.3	17.3	16.4

(De Guzmán Barrón, Dill, Edwards y Hurtado [118])

la substitución del término Soroche por el de Hítrémia no tiene fundamento adecuado, puesto que la iniciación o severidad de los síntomas no tiene relación alguna con el grado de policitemia, y aún más, este síndrome puede ocurrir sin policitemia demostrable. Los investigadores ya citados concluyen que probablemente el sistema tisular de transporte de O₂, en el cual tiene un rol fundamental la miohemoglobina, desempeña un papel importante en la patogenia del Soroche. Si a esta conclusión añadimos nuestras observaciones de haber encontrado un aumento de esta substancia en animales nativos de la altura, la importancia de ambos estudios adquiere aspectos fundamentales.

Dill, Christensen y Edwards (46), en sus recientes estudios en los Andes Chilenos, no hallaron tampoco relación alguna entre la sintomatología de falta de adaptación y la tensión del O₂ alveolar y el grado de anoxemia, determinado este último por análisis de la sangre arterial. Tales observaciones confirman y corroboran lo demostrado en Tielio, e indican una vez más que la patogenia del Soroche no se encuentra a nivel pulmonar.

Las investigaciones de Campbell (61), en 1927, adquieren ante estos hechos una importancia singular. Este investigador observó una elevada tensión de O₂ en los tejidos de animales (conejos) que mostraban una buena adaptación a una baja tensión de oxígeno, mientras que en aquellos (gatos, monos) que exhibían síntomas evidentes de falta de adaptación la tensión tisular de ese gas era más baja.

Grollman (419), en 1930, en sus estudios de fisiología circulatoria en Pike's Peak, sugirió que las formas benignas de Soroche podrían deberse a una baja tensión de oxígeno al nivel venoso, indicando que esta tensión es la que mejor representa igual característica al nivel tisular. Indirectamente Grollman colocó la patogenia de estos casos a nivel tisular.

Hay también cierta evidencia indirecta en favor de una teoría tisular del Soroche. Barcroft (59) y otros han indicado la similitud que existe entre la sintomatología de este síndrome y la que ocurre en el alcoholismo agudo, y en 1926 Palthe (420) demostró que este último proceso es esencialmente un estado de anoxemia tisular, debido a la imposibilidad en que se encuentran las células de los tejidos en utilizar el oxígeno.

Hay sin embargo un tipo de Soroche, bastante raro e infrecuente, caracterizado por la presencia de una intensa congestión y edema pulmonar. Posiblemente en estos casos existe un factor cardíaco anterior, de debilidad miocárdica, y el episodio agudo y severo al llegar a la altura puede más clasificarse como un estado de insuficiencia circulatoria, que de verdadero Soroche. El siguiente caso ilustra esta clase de Soroche:

*) En las diversas investigaciones practicadas en este caso, y en los siguientes, se han empleado estos métodos: **hemoglobina** y **gases arteriales**: método manométrico de Van Slyke y McNeill (Peters y Van Slyke, Quantitative Clinical Chemistry, Vol. II, Methods, 1932); **hematocrito**: técnica de Wintrobe (The Am. J. of the Med. Sc., 1933, 485,458); **bilirrubina**: método colorimétrico (Medicine, 1931, 10,77); **reticulocitos**: coloración con Cresil Azul Brillante; **viscosidad**: viscosímetro de Hess; **volumen circulante de sangre**: método de Keith, Rowntree y Gerarthy (Arch. Int. Med., 1915, 16,54) con las modificaciones de Hooper, Smith, Bell y Whipple (Am. J. Physiol, 1920, 51,205) empleando una solución de Rojo Vital Brillante; **circulación pulmonar**: em-

pleando una solución de 'decoholin' (Med. Klin., 1931, 27,986) y de óter (The Am. J. Med. Sc., 1936, 491,334); y finalmente la **capacidad pulmonar**: método de Christie (J. Clin. Investig. 1932, 11,1099) con las modificaciones de Hurlado y Boller (J. Clin. Investig., 1933, 12,793).

Caso 1—Hombre, 58 años de edad, natural de Junin y de raza indígena. Durante los últimos 29 años ha resido en la altura. Ha estado en Lima en varias ocasiones y jamás ha tenido Soroche al regresar

Después de estar en Lima durante tres días regresa a la Croya utilizando el tren. A la altura de Casapalca (13.600 pies de altura) siente un fuerte malestar, principia a toser y nota que el esputo contiene una gran cantidad de sangre "negra". Pronto se añaden a sus síntomas: cefalalgia, disnea intensa y cierta incoordinación mental.

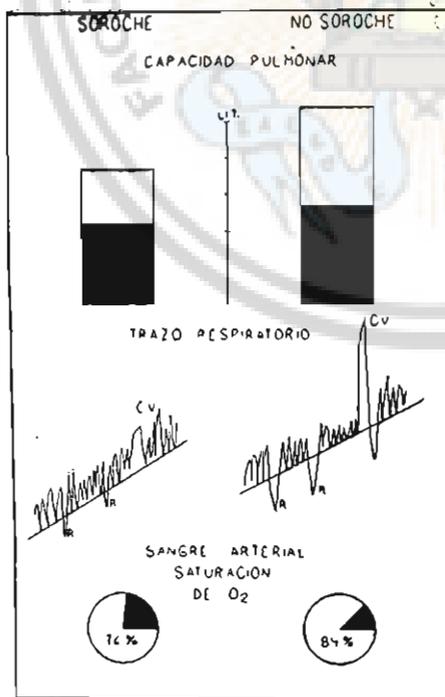
Llega a Oroya y permanece en su casa encontrándose en idénticas condiciones al día siguiente cuando lo examinamos.

Al examen presenta: ortopnea, cianosis muy intensa, expresión de ansiedad, 120 pulsaciones y estertores húmedos y crepitantes sobre ambos pulmones.

La expectoración es típicamente abundante, espumosa y roja (contiene sangre).

Una radiografía torácica muestra una evidente disminución de la transparencia pulmonar; esta alteración más marcada en ambas bases.

Las diversas investigaciones practicadas entonces se encuentran en Tabla 6 y representadas en la Figura 8.



Bajado a Lima el enfermo mejora lentamente y después de dos meses asciende nuevamente. Un detenido examen en esta oportunidad revela signos de insuficiencia circulatoria (disnea, congestión de las bases pulmonares y edema de las extremidades); sin embargo no presenta esta vez síntomas agudos de falta de adaptación.

Figura No. 8.

Representación gráfica de las observaciones practicadas en el Caso 1. Las representadas a la izquierda corresponden al momento mismo del Soroche; las de la derecha a dos meses después (sin Soroche).

Notar la marcada disminución de la capacidad vital. En el trazo respiratorio se observa que en el momento del Soroche la capacidad vital (CV) es casi igual, en volumen, al aire corriente.

T A B L A 6

Investigaciones hechas en Caso 1 (*)

	Con Soroche	Sin Soroche **
SANGRE VENOSA		
Hemáties (millones por mm. ³)	4,350 000	5,480.000
Hemoglobina (gms. por 100 cc.)	18.48	18.26
Hematocrito (hematíes %)	52.0	47.3
SANGRE ARTERIAL		
Contenido de CO ₂ (Vol. %)	37.58	38.68
Contenido de O ₂ " " " "	18.86	18.35
Capacidad por O ₂ " " " "	24.78	21.80
Saturación con O ₂ (por ciento)	76.7	84.1
CIRCULACIÓN PULMONAR		
Total (segundos)	13 4 5	
Arterio-capilar " " " "	6 1 5	
Venosa " " " "	7 3 5	
CAPACIDAD PULMONAR		
Aire Residual (litros)	2.19	2.70
Aire de Reserva " " " "	0.34	0.62
Capacidad media " " " "	2.53	3.32
Aire complementario " " " "	1.16	2.10
Capacidad vital " " " "	1.50	2.72
Capacidad total " " " "	3.69	5.42
Relación Residual Total × 100	68.5	49.8

(*) Investigaciones hechas en Oroya (12,200 pies de altura).
 (**) Dos meses después de las primeras investigaciones.

En casos como el que acabamos de describir existen factores pulmonares, los que indudablemente influyen en el cuadro fisiopatológico. Hay una evidente alteración en la capacidad pulmonar (aumento del aire residual y disminución acentuada de la capacidad vital) y un elevado grado de anoxemia (disminución de la saturación de la sangre arterial). Es interesante observar la normalidad del tiempo de circulación pulmonar en el circuito arterio-capilar, lo que indica una buena permeabilidad de la membrana alveolar al gas usado (éter) en la determinación.

En relación con estos casos de Soroche, con congestión y edema pulmonar, los que posiblemente dependen, a lo menos en parte, de alteraciones miocárdicas establecidas anteriormente, es interesante mencionar que Campbell (74), (121) ha encontrado signos de degeneración miocárdica en animales expuestos a una baja tensión atmosférica por varias semanas, y que Tigerstedt (69) y Mori Chavez (78) han obser-

vado un proceso de edema pulmonar en animales sujetos a iguales condiciones experimentales.

La Patología Crónica de la Altura

Hasta 1928 la patología de la altura se limitaba a la consideración del Soroche. En ese año Monge (38) indicó que existía una patología crónica y que el residente y nativo de la altura puede, después de un tiempo más o menos prolongado, perder su adaptación y presentar síntomas relacionados con esta pérdida.

La contribución de Monge, enteramente original, tiene una importancia fundamental, y a nuestro juicio ha abierto nuevos horizontes de estudio, no solamente desde el punto de vista de la altura, sino en relación con la investigación del problema **anoxemia** en general. Monge en sus diversas publicaciones (38), (122), (123) presenta sus ideas respecto a esta patología crónica. Para él y su Escuela los síntomas de esta tardía pérdida de adaptación son manifestaciones de un proceso de Eritremia, subagudo o grave, según la intensidad de la sintomatología, y representan estados análogos al Soroche, que llaman Eritremia Aguda. La patogenia de estos casos, así agrupados, reside en una disminución de la permeabilidad de la membrana alveolar, y la sintomatología desaparece definitivamente al descender al llano. Más tarde (124), al formular el programa de trabajo del Instituto de Biología Andina, Monge, aunque siempre manteniendo sus ideas originales, admite la posibilidad de que existan otros aspectos patológicos no estudiados todavía.

La hipótesis de que exista una disminución de permeabilidad en la membrana alveolar como factor etiopatogénico en estos casos no ha recibido comprobación experimental. En parte esta posibilidad se funda en las experiencias de Harrop y Heath (125), quienes en 1927 observaron en casos de Policitemia Vera, al nivel del mar, un coeficiente bajo de difusión de O₂ al nivel pulmonar, y sugirieron que la mayor actividad eritropoyética se debía a la anoxemia causada por esta alteración. Las observaciones de Harrop y Heath no han sido confirmadas hasta la fecha, y estos mismos investigadores manifiestan, lo que a nuestro juicio constituye la crítica fundamental a su hipótesis, que no es posible dilucidar si esta alteración de permeabilidad es causa o efecto, admitiendo así la posibilidad de que las alteraciones sanguíneas hayan sido originalmente las responsables de las supuestas alteraciones estructurales en la membrana alveolar. Observaciones análogas a las hechas por estos investigadores no han sido repetidas en la altura.

Recientemente Villagarcía (126), ha manifestado que en la altura existen alteraciones de la permeabilidad alveolar, fundando su

afirmación en el hecho de haber demostrado un aumento en el CO₂ del aire alveolar. Tal opinión es inadmisibile puesto que la investigación de la permeabilidad de la membrana alveolar demanda el uso de un método más completo, que determine la facilidad conque un gas uniformemente distribuido en el aire alveolar sea adquirido por difusión a través de la membrana, por la sangre circulante. El CO₂ alveolar, está sujeto a grandes alteraciones dependientes de la ventilación alveolar (factor externo respiratorio), y es también el gas menos apropiado para indicar una supuesta disminución de la permeabilidad, pues su capacidad de difusión a través de la membrana es bastante elevada. El análisis del aire alveolar, como dato aislado, no puede utilizarse en la determinación de la permeabilidad alveolar.

Talbot y Dill (40) en una reciente descripción de un caso de Soroche crónico (en los Andes Chilenos) no aceptan la supuesta disminución de la permeabilidad alveolar como factor etiopatogénico. Una apreciación integral y condensada del problema de la patología crónica de la altura presenta serias dificultades. Después de varios años de estudio y observación todavía no hemos llegado a una orientación definitiva y precisa, y en parte esto se debe a los múltiples aspectos que pueden asumir la pérdida de adaptación. Unos casos presentan trastornos, aparentemente de carácter funcional y transitorio; otros revelan alteraciones profundas en la función respiratoria y hemática que sugieren la existencia de alteraciones anatómicas de carácter permanente. Este doble aspecto de la patología crónica de la altura la hicimos también notar en 1930 (127).

Con la reserva de que no es posible en el tiempo presente llegar a conclusiones definitivas, creemos que la apreciación integral, más adecuada, del problema de la patología crónica es la siguiente: el nativo y residente de la altura puede perder su adaptación después de un tiempo más o menos prolongado, y esta pérdida origina una variada sintomatología. En sus formas más benignas los síntomas son análogos a los que se presentan en el Soroche, y puede o no existir un proceso de policitemia; el grado de anoxemia es el que normalmente corresponde a la altura donde vive el sujeto. Estos individuos curan definitivamente al descender al llano.

En otros casos la pérdida de adaptación se traduce en alteraciones más profundas de la función respiratoria y hemática; hay por lo general un proceso de policitemia intenso y un mayor grado de anoxemia. En estos individuos posiblemente han ocurrido alteraciones anatómicas de carácter permanente, y al descender al llano mejoran, pero no pueden considerarse como definitivamente curados. Todos estos casos, tanto los que presentan alteraciones funcionales como los que posiblemente han alterado su integridad anatómica, deben agruparse bajo la denominación de "Soroche Crónico", o "Síndrome de

Monge", pues no siendo la policitemia un caracter constante el término "Eritremia" es inadecuado. En cuanto a la etiopatogenia de estos casos todo hace suponer que esté basada en múltiples mecanismos, siendo el factor **anoxemia** el nexo común entre ellos.

Al lado de estos casos debemos recordar que la altura, por intermedio del mismo factor de anoxemia, origina procesos de Enfisema Pulmonar cuya sintomatología, evolución y aspectos fisiopatológicos son más definidos y precisos, y que por lo tanto es conveniente considerarlos en grupo aparte, sin olvidar naturalmente que es frecuente encontrar cierto grado de Enfisema en los casos de Soroche Crónico. Sin embargo en estos últimos el proceso enfisematoso tiene una importancia secundaria a las otras alteraciones.

Ilustraremos estas ideas con la presentación de las investigaciones realizadas en algunos casos:

Caso 2—Hombre, 53 años de edad, nacido en Estados Unidos, de raza blanca. Ocupa una alta posición administrativa y jamás ha trabajado en minas. Ha residido en la altura por 20 años.

La sintomatología se reduce a lo siguiente: durante los dos últimos años siente frecuentes cefalalgias, cansancio mental intenso, irritabilidad nerviosa y considerable dificultad en dormir. En los dos últimos meses ha tenido trastornos gastro intestinales: flatulencia y "vinagreras".

Todos estos síntomas se acentúan considerablemente cuando, debido a su trabajo, tiene que visitar lugares más altos que Oroya. En cambio los síntomas desaparecen totalmente cuando baja a Lima. Manifiesta que no experimente disnea en la actividad física. No hay antecedentes respiratorios o cardíacos.

El examen clínico es enteramente negativo. Buen estado de nutrición; no hay cianosis. Los exámenes pulmonar y circulatorio son normales. En la radiografía pulmonar se observa una ligera acentuación de la trama pulmonar.

El trazo electrocardiográfico es normal.

Las diversas investigaciones que se hicieron en este caso se encuentran en Tabla 7.

(La persistencia de estos síntomas obligó al enfermo a dejar la altura en forma definitiva).

La sintomatología de este caso es exactamente análoga a la descrita por Monge en algunas de sus observaciones. Las investigaciones practicadas, y que no han sido hechas anteriormente en casos de patología crónica de la altura, revelan ciertos aspectos interesantes. Los síntomas corresponden a los observados en un caso benigno de Soroche, y consisten principalmente en alteraciones funcionales del sistema nervioso. El examen de la sangre arterial no revela un mayor grado de anoxemia que aquel que corresponde a la altura donde vive el enfermo, ni tampoco existe una elevada cantidad de CO₂. La determinación de la capacidad pulmonar indica un ligero aumento en el aire residual, pero la capacidad vital puede considerarse como normal. No hay tampoco un proceso de policitemia: el número de hemafies y la cantidad de Hb en la sangre circulante se encuentra entre límites normales (con-

T A B L A 7

Investigaciones hechas en Caso 2 (*)

(Estatura: 1.74 M.)
(Peso: 71.0 Kil.)

SANGRE VENOSA		SANGRE ARTERIAL	
Hematies (millones por min.)	5,350,000	Contenido de CO ₂ (Vol. %)	30.53
Hemoglobina (gms. por 100 cc.)	18.56	Contenido de O ₂	22.02
Hematocrito (hematies %)	53.7	Capacidad por O ₂	24.89
Reticulocitos (%)	0.6	Saturación con O ₂ (por ciento)	88.4
Bilirrubina (mgms. %)	0		
Viscosidad	7.8		
VOLUMEN DE SANGRE		CIRCULACION PULMONAR	
Total (litros)	6.20	Total (segundos)	20 1/5
Cc. por kilo	87.3		
Volumen de plasma (litros)	2.84	CAPACIDAD PULMONAR	
Cc. por kilo	40.0	Aire Residual (litros)	2.39
Volumen de hematies (litros)	3.33	Aire de Reserva	0.69
Cc. por kilo	46.9	Capacidad media	3.06
Cantidad de hemoglobina (gms.)	1151	Aire complementario	3.21
Tms. por kilo	18.2	Capacidad vital	3.90
		Capacidad total	6.27
		Relacion Residual Total X 100	37.8

(*) Investigaciones hechas en Oroya (12,200 pies de altura).

siderando la altura en que se halla), y lo que es más importante: la determinación del volumen de sangre circulante arroja cifras normales. En resumen: en este caso encontramos la sintomatología de pérdida de adaptación después de residir 20 años en la altura, y sin evidencia de alteraciones pulmonares, anoxemia o policitemia. Demuestra este ejemplo que el síndrome de Soroche crónico puede existir sin policitemia y sin aparente trastornos pulmonares. Típicamente ilustra aquellos casos caracterizados por trastornos funcionales y temporales que desaparecen al descender al llano.

Todo hace pensar que la patogenia de estos casos sea la misma que en el Soroche, es decir que se encuentre al nivel tisular.

Caso 3—Hombre. 25 años de edad, nacido en Morococha y de raza indígena. Siempre ha residido en este lugar, y su trabajo ha sido en la superficie sin haber estado expuesto a la inhalación de polvo. En 1930 este hombre fué examinado por nosotros en Morococha.

A esta fecha se quejaba de disnea en la actividad física, cefalalgia, mareos, dolores osteócopos generalizados, más en las extremidades, fatiga mental y física, y trastornos gastro intestinales: flatulencia, ardor epigástrico y "pesadéz" después de los alimentos.

Al examen clínico mostraba una cianosis intensa, marcada dilatación de los capilares y un buen estado de nutrición. Los exámenes pulmonar y cardíaco fueron negativos. La capacidad vital era de 4.600 cc. Hematías: 7.250.000.

Cinco años más tarde encontramos accidentalmente a este individuo en una sala del Hospital 2 de Mayo: hacían 10 días que había bajado a Lima. El aspecto era igual a antes: intensa cianosis y congestión capilar generalizada. El examen pulmonar y cardíaco negativos.

La radiografía pulmonar no reveló nada anormal, con excepción de una moderada acentuación de la trama pulmonar. El trazo electrocardiográfico: preponderancia ventricular derecha.

Los diversos análisis hechos en esta oportunidad están dados en la Tabla 8.

Un examen detenido de las observaciones hechas en este caso nos indica la existencia de un proceso de policitemia, sin anoxemia y sin aparente trastorno pulmonar (capacidad pulmonar normal). El aumento del volumen de sangre circulante es observado doce días después de bajar al llano, y transcurren varias semanas antes de que vuelva a la normalidad. (Figura 9). Es un clásico ejemplo de los procesos critémicos que Monge ha señalado, y que curan al descender al llano.

Incidentalmente mencionaremos que estas determinaciones de volumen de sangre circulante son las primeras que se han hecho en estos casos de patología crónica pulmonar, y revelan que el aumento de hematías y sangre circulante no consiste en un simple proceso de concentración sanguínea, sino que se debe a un aumento absoluto.

T A B L A 8

Investigaciones hechas en Caso 3 (3)

	6 - 15 - '35	8 - 7 - '35	9 - 6 - '35	10 - 26 - '35
(Estatura: 1.56 M.) (Peso: 35.4 Kil.)				
SANGRE VENOSA				
Hematies (millones por mm. ³)	8.610.000	7.090.000	4.890.000	4.450.000
Hemoglobina (gms. por 100 cc.)	24.0	18.6	14.5	15.5
Hematocrito (hematies %)	77.3	61.0	45.9	47.9
Reticulocitos (%)	0			
VOLUMEN DE SANGRE				
Total (litros)	9.68	7.90	6.74	6.99
Cc. por kilo	174.7	131.7	116.2	127.1
Volumen de plasma (litros)	2.13	3.04	3.60	3.61
Cc. por kilo	38.4	50.7	62.1	65.6
Volumen de hematies (litros)	7.48	4.82	3.09	3.35
Cc. por kilo	135.0	80.3	53.3	60.9
Cantidad de hemoglobina (gms.)	2323	1469	977	1083
Tms. por kilo	41.9	24.5	16.8	19.7
Otras determinaciones (6 - 15 - '35)				
SANGRE ARTERIAL				
Contenido de CO ₂ (Vol. %)	39.71	Aire Residual	(litros)	1.92
Contenido de O ₂ "	31.03	Aire de Reserva		0.78
Capacidad por O ₂ "	32.21	Capacidad media		3.68
Saturación con O ₂ (por ciento)	96.3	Aire complementario		3.68
		Capacidad vital		4.46
		Capacidad total		6.38
CIRCULACION PULMONAR				
Total (segundos)	20	Relac.ón Residual Total X 100		30.1

(*) Investigaciones hechas en Lima.

(**) 12 días después de bajar de Morococha (14.890 pies de altura).

En las observaciones hechas por otros investigadores el grado de policitemia se ha fijado, de una manera incompleta a nuestro juicio, enumerando los hemalíes y dosando la Hb en la sangre periférica. Cuál es el mecanismo patogénico de estos casos? Es una alteración en la permeabilidad de la membrana alveolar como lo afirmó Monge? Esta última explicación es hipotética, y está basada en las experiencias de

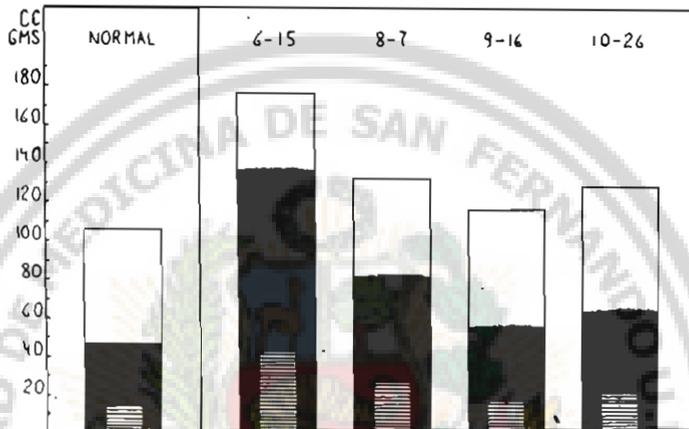


Figura No. 9.

Determinaciones del volumen circulante de sangre en el Caso 3. La columna de la izquierda corresponde a los valores normales al nivel del mar (observaciones hechas por Hurtado, Pons y Merino [63]); las otras a las hechas en Caso 3; y la primera de estas fué 12 días después de llegar a Lima procedente de Morococha (14,890 pies de altura). La columna entera corresponde al volumen total de sangre, expresado en Cc por kilo de peso; la zona blanca al volumen plasmático y la zona negra al volumen de hematíes, ambos también expresados en Cc por kilo de peso. La zona rayada representa el volumen total de hemoglobina circulante, expresado en Gms. por kilo de peso.

Harrop y Heath (125) y en las observaciones de Villagaría (126) que ya hemos discutido, señalando la imposibilidad de aceptar estas supuestas indicaciones de una falla de permeabilidad alveolar. La demostración en este caso de un grado normal de saturación arterial, y la existencia de una capacidad pulmonar también normal, nos hace dudar de que existan alteraciones a nivel pulmonar que expliquen la producción de la policitemia. Una observación importante a este respecto es la de Barach y McAlpin (128) quienes no obtuvieron reducción en el número de hematíes y cantidad de Hb en casos de Policitemia Vera sometidos a una terapéutica de administración de oxígeno, resultado éste, adverso a la hipótesis de Harrop y Heath. Posible es que se trate en estos casos de un sistema eritropoyético hiperirritable, y que ha

respondido con exceso al estímulo de la que normalmente existe en todo residente en la altura. Un hecho evidente, y perfectamente establecido, es que bajo el estímulo de una disminución en la saturación de la sangre arterial, tal como sucede al ascender a la altura, diferentes individuos reaccionan, bajo el punto de vista de la policitemia, con marcadas variaciones. En unos el grado de policitemia es bastante elevado; en otros la reacción es insignificante o nula. Igual fenómeno puede ocurrir en los nativos y residentes de la altura.

Quizás también exista algún factor a nivel de los tejidos. Siempre ha llamado la atención a clínicos e investigadores la sintomatología de los enfermos con Policitemia Vera, que sugiere cierta dificultad de adquisición de oxígeno a nivel tisular. Estos enfermos se quejan de fatiga e imposibilidad de usar eficientemente las extremidades. La limitación en su actividad es causada, no por disnea o fatiga respiratoria, sino por fatiga a nivel muscular. Idéntica sintomatología presentan la mayoría de los enfermos policitémicos en la altura.

El mecanismo patogénico de estos casos aguarda la explicación adecuada.

Caso 4—Hombre de 44 años de edad; nacido en Huamalies y de raza indígena.

Ha residido en la altura por 21 años (entre Casapalca y Morococha). Jamás ha trabajado en las minas y niega haber estado expuesto a la inhalación de polvo.

El primer examen lo hicimos en Morococha en 1930. En aquella época el enfermo llamaba la atención por su intensa cianosis con congestión y dilatación capilar. Se quejaba de "vinagrera" y flatulencia, negando todo síntoma respiratorio.

El examen pulmonar y cardiaco fueron negativos. Capacidad vital: 4.050 cc. Hematíes: 8.000.000 y la viscosidad sanguínea: 18.2.

Cinco años más tarde hemos tenido oportunidad de examinar nuevamente a este individuo en Oroya. Durante este tiempo ha estado residiendo en Morococha.

Sus síntomas son: sensación opresiva en el tórax, cefalalgia, "las piernas están dormidas" y toz seca. Algunas veces ha notado rascos de sangre en la expectoración. Epistaxis de vez en cuando.

El examen clínico revela una cianosis intensísima; el color de la cara es casi negro y hay una marcadísima dilatación de los capilares. Los ojos aparecen como dos manchas rojas oscuras.

El tórax tiene un aspecto enfisematoso; la expansión está limitada. No hay anomalías en la auscultación pulmonar.

Marcada acentuación del segundo sonido pulmonar. No se palpa el bazo.

Tensión arterial: 180/110 mm. Hg.

En la actividad física se vuelve moderadamente disneico.

El examen radiológico muestra una intensa acentuación de la trama pulmonar. Corazón: aumento en todos sus diámetros, especialmente en la región de ambos ventrículos.

El trazo electrocardiográfico: marcada preponderancia ventricular derecha.

Las diversas investigaciones hechas en este caso están dadas en la Tabla 9.

T A B L A 9
Investigaciones hechas en Caso 4 (*)

(Estatura: 1.58 M.)
(Peso: 69.0 Kil.)

SANGRE VENOSA		SANGRE ARTERIAL	
Hemates (millones por mm ³)	9,040,000	Contenido de CO ₂ (Vol. %)	34.37
Hemoglobina (gms. por 100 cc.)	27.02	Contenido de O ₂	28.30
Hematocrito (hemates %)	87.2	Capacidad por O ₂	36.22
Reticulocitos (%)	8.2	Saturación con O ₂ (por ciento)	78.1
Bilirrubina (mgms. %)	4.30		
Viscosidad	36.0		
VOLUMEN DE SANGRE			
Total (litros)	7.23	Total (segundos)	25 3/5
Cc. por kilo	104.8	Arterio-capilar	14 4/5
		Venosa	10 4/5
CIRCULACION PULMONAR			
CAPACIDAD PULMONAR			
Volumen de plasma (litros)	0.89	Aire Residual (litros)	2.41
Cc. por kilo	12.9	Aire de Reserva	1.73
Volumen de hemates (litros)	6.30	Capacidad media	4.14
Cc. por kilo	91.3	Aire complementario	1.31
Capacidad de hemoglobina (gms.)	195.4	Capacidad vital	3.04
Tms. por kilo	28.3	Capacidad total	5.45
		Relación Residual Total X 100	44.2

(*) Investigaciones hechas en Oroya (12,200 pies de altura).

Los datos obtenidos en el examen de este caso revelan alteraciones en extremo interesantes. Hay una elevada policitemia con aumento absoluto de los hematíes y hemoglobina circulante. Desde el punto de vista respiratorio el aire residual está moderadamente aumentado con la correspondiente disminución en la capacidad vital. El grado de anoxemia, determinado por análisis de la sangre arterial, es más marcado que lo que corresponde a la altura; no hay elevación del CO₂. El tiempo de circulación pulmonar se encuentra prolongado, y esta anomalía afecta a ambos circuitos: arterio-capilar y venoso. La radiografía muestra una marcada acentuación de la trama pulmonar e hipertrofia cardíaca; el trazo electrocardiográfico corresponde a un predominio ventricular derecho.

Es indudable que en este caso hay bastante evidencia de existir alteraciones anatómicas pulmonares, que a juzgar por la determinación de la capacidad pulmonar, no pueden catalogarse como totalmente dependientes de un proceso enfisematoso. Todas las características clínicas, radiológicas, así como los resultados de las diversas investigaciones, hacen pensar que se trata de un caso perteneciente al grupo de Fibrosis y Esclerosis Pulmonar. Una comparación de las observaciones hechas en este caso, con las practicadas en el caso 3, revela una diferencia radical.

Los estudios de Campbell (61), en animales sujetos a una baja tensión atmosférica por varias semanas, tienen especial importancia en la discusión de este caso. Campbell halló alteraciones esclerosas en las arterias pulmonares y engrosamiento de la pared alveolar en gatos, observación tanto más interesante por tratarse de animales que difícilmente se adaptan a una baja tensión de oxígeno. Experimentalmente pues se ha demostrado que la anoxemia es capaz de causar alteraciones anatómicas idénticas a las que sospechamos existan en el caso discutido.

Preciso también es tomar en cuenta que un aumento de la viscosidad sanguínea puede causar alteraciones anatómicas en las paredes alveolares (129). En el Caso 4 el aumento de viscosidad era realmente asombroso.

Caso 5—Hombre de 44 años de edad; nacido en San Mateo y de raza indígena. Ha trabajado en Oroya (superficie) por 13 años y no ha estado expuesto a la inhalación de polvo. Jamás ha trabajado en las minas.

Tiene antecedentes de frecuentes "resfriados" durante los últimos años. Hacen diez o doce meses que siente fatiga respiratoria cuando camina ligero y en el trabajo. Tiene una tos crónica con expectoración blanca. Jamás ha tenido hemotisis.

Al examen clínico no hay cianosis ni congestión capilar. El tórax aparece enfisematoso. A la percusión hay hiperresonancia y prolongación expiratoria a la auscultación. Estertores finos en ambos pulmones.

El examen circulatorio es negativo. Al examen radiológico se nota una ligera acentuación de la trama pulmonar con aumento de tamaño en las sombras hiliares.

El trazo electrocardiográfico es normal.

Las diversas investigaciones hechas en este caso están dadas en la Tabla 10.

Estamos ante un caso típico de Enfisema Pulmonar, demostrado por el aumento considerable del aire residual y la disminución de la capacidad vital. No hay policitemia como se comprueba en los diversos análisis hematológicos y en la determinación del volumen circulante de sangre.

La relación que existe entre el factor altura-anoxemia y el desarrollo de procesos enfisematósos pulmonares tiene aspectos de evidente interés clínico y fisiopatológico. Ya hemos mencionado que en la altura existe normalmente un estado de enfisema "fisiológico" que se traduce en una dilatación de los alveolos, sin alteraciones estructurales en la membrana alveolar, y que este proceso posiblemente representa un proceso compensatorio de adaptación.

En 1928 al señalar (38) la existencia de este enfisema "fisiológico" llamamos la atención sobre el aparente proceso de Enfisema Pulmonar, en el sentido patológico, en algunos casos que presentaban síntomas de inadaptación a la altura. Carentes en aquella época de medios apropiados para una demostración definitiva, la confirmación de esta presunción clínica solo la hemos hecho en las investigaciones que llevamos a cabo en la actualidad. Hemos encontrado en varios casos las clásicas alteraciones de capacidad pulmonar (aumento exagerado de aire residual con una correspondiente disminución de la capacidad vital). El Caso 5 ilustra estas alteraciones (Figura 10).

Experimentalmente se ha comprobado el desarrollo de verdaderos procesos de Enfisema Pulmonar bajo la influencia de una baja tensión de oxígeno. Christie y Meakins (30) han observado estas alteraciones en pulmones de ratas sometidas a una presión equivalente a la altura de 18,000 pies. Prizmetal (79) observó que la anoxemia determina una mayor negatividad en la presión intrapleurar, lo que causa, si es prolongada, un alargamiento de las paredes alveolares con pérdida de la elasticidad.

Puede argumentarse que estos casos de Enfisema Pulmonar no deben incluirse entre aquellos relacionados con la patología crónica de la altura, pero tal opinión no toma en cuenta que es precisamente el factor anoxemia el directamente responsable por el desarrollo de las alteraciones enfisematósas, y que por consiguiente al considerar la pérdida de adaptación a la vida en la altura es necesario siempre tomar en cuenta la posible existencia de este proceso.

En otros casos que hemos estudiado se ha comprobado la exis-

T A B L A 10
Investigaciones hechas en Caso 10 (*)

(Estatura: 1.59 M.)
(Peso: 53.0 Kil.)

SANGRE VENOSA		SANGRE ARTERIAL	
Hemates (millones por mm. ³)	4.560.000	Contenido de CO ₂ (Vol. %)	32.16
Hemoglobina (gms. por 100 cc.)	16.74	Contenido de O ₂	19.01
Hematocrito (hemates %)	48.3	Capacidad por O ₂	22.44
Reticulocitos (%)	0.2	Saturación con O ₂ (por ciento)	84.7
Bilirrubina (mgms. %)	0		
Viscosidad	7.2		
VOLUMEN DE SANGRE		CIRCULACIÓN PULMONAR	
Total (litros)	4.91	Total (segundos)	17 2/5
Cc. por kilo	92.6	Arterio-capilar	8 2/5
Volumen de plasma (litros)	2.52	Venosa	9
Cc. por kilo	47.6		
Volumen de hemates (litros)	2.37	CAPACIDAD PULMONAR	
Cc. por kilo	44.7	Aire Residual (litros)	2.95
Cantidad de hemoglobina (gms.)	8.22	Aire de Reserva	1.25
Tms. por kilo	15.5	Capacidad media	4.20
		Aire complementario	1.45
		Capacidad vital	2.70
		Capacidad total	5.65
		Relación Residual Total × 100	52.2

(*) Investigaciones hechas en Oroya (12.200 pies de altura).

tencia de un estado avanzado de anoxemia. Esta alteración, así como toda la fisiopatología del enfisematoso, se debe a una defectuosa ventilación alveolar (29) resultante de la pérdida de la elasticidad alveolar. No hay porqué suponer la existencia de una disminución de la permeabilidad de la membrana alveolar; las investigaciones que se han hecho (17) han sido negativas en este sentido.

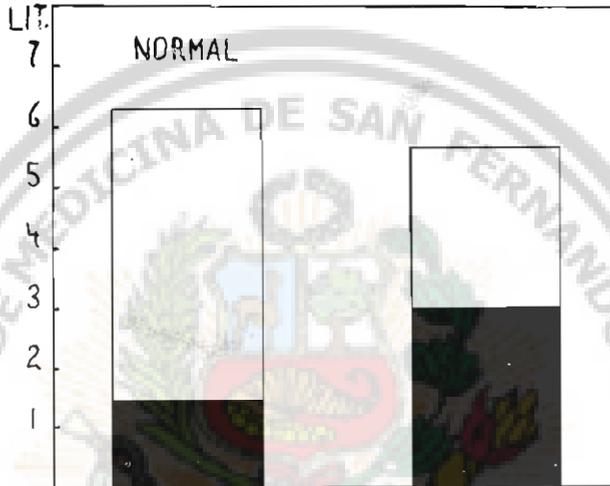


Figura No. 10

Determinación de capacidad pulmonar en Caso 5. La columna de la izquierda corresponde a los valores normales; la d la derecha a los encontrados en Caso 5. Zona negra: aire residual. Zona blanca: capacidad vital y columna entera: capacidad pulmonar total.

Consideraciones finales

En los capítulos anteriores hemos discutido ciertos aspectos de la patología de la altura, desde los puntos de vista respiratorio y hematológico. Existen indudablemente otros aspectos cuyo estudio no se ha iniciado todavía, pues la anoxemia crónica no limita su influencia a solo aquellas funciones.

Es posible que futuros estudios indiquen la importancia patológica de este factor en las alteraciones nerviosas y mentales, tan frecuentemente encontradas en la altura. Ya McFarland (130) ha iniciado interesantes investigaciones a este respecto.

La altura presenta vastas posibilidades de estudio en lo que se

refiere a la posible relación entre procesos policitémicos y factores gástricos. La demostración de que existe una deficiencia de un factor intrínseco (gástrico) en la patología de la Anemia Perniciosa ha hecho originar la hipótesis de que una mayor actividad eritropoyética puede ser debido un exceso de este factor (131), (132). Barath y Füllop (133) han hecho recientemente la interesante observación de que repetidos lavados gástricos tienen un efecto favorable en reducir el nivel de policitemia (vera) en algunos enfermos. La frecuencia con que se encuentran Úlceras gástricas y duodenales en la altura, y su posible relación con la policitemia, ha sido ya mencionado por nosotros y Crane (134).

Trastornos gástricos son frecuentes en la altura. En Morococha tuvimos oportunidad de estudiar la secreción del jugo gástrico (observaciones inéditas) en 45 individuos con sintomatología dispéptica. En un 38 % encontramos aclorhidria completa después de la administración de una comida de prueba. Estas observaciones están de acuerdo con los recientes estudios de Van Lière y sus colaboradores (135), (136), (137), y Hellebrandt y otros (138), quienes han demostrado experimentalmente que la anoxemia inhibe la motilidad gástrica, disminuye las contracciones de este órgano y reduce la secreción ácida.

Bayeux (139), en 1910, observó que la glucosa sanguínea disminuye en la altura. Hacen algunos años, (observaciones inéditas), comprobamos la existencia de un estado hipoglucémico en los nativos residentes en Morococha. De confirmarse estas observaciones sería quizás posible establecer una relación entre la hipoglucemia de la altura y la frecuente ocurrencia de ataques, aparentemente de naturaleza epiléptica, en estos altos lugares. Dicha relación ya ha sido establecida al nivel del mar (140).

Otro capítulo de la patología crónica de la altura cuyo estudio ni siquiera se ha iniciado es el concerniente al sistema circulatorio. Las alteraciones pulmonares forzosamente tienen que repercutir sobre el funcionamiento cardíaco, y ya hemos mencionado que en estados de anoxemia aguda y temporal hay trastornos miocárdicos. Es lógico suponer que este mismo factor, presente en forma crónica y prolongada, origine síndromes de insuficiencia circulatoria. Para Campbell (141) gran parte del problema de adaptación en las grandes alturas, es un problema esencialmente circulatorio.

Finalmente, la relación entre el factor de anoxemia crónica y el complejo funcionamiento endocrino, y la influencia de aquel en el estudio de la genética, esto último mencionado por Monge (142), son otros tantos problemas que aguardan estudio y solución.

S U M A R I O

La revisión de las principales observaciones que se han hecho referentes a la vida en la altura permite formular, a nuestro juicio, las siguientes consideraciones generales:

- a) — El estudio de la **anoxemia**, y de los inúmeros problemas relacionados con este factor, tiene una importancia fundamental en fisiopatología y clínica;
- b) — La altura, en sus aspectos fisiológicos y patológicos, es el laboratorio adecuado para dicho estudio;
- c) — El nativo de la altura posee caracteres especiales que lo identifican como el organismo realmente adaptado a un estado de anoxemia crónica. El fisiologismo de este nativo debe servir de base fundamental y comparativa para todo estudio relacionado con la vida en las grandes alturas, pero precisan mayor número de observaciones para fijar definitivamente sus características biológicas;
- d) — Si se confirman nuestras observaciones preliminares (hechas en colaboración con Botta, Merino y Pons) sobre la existencia de una mayor cantidad de hemoglobina muscular en organismos adaptados a la altura, creemos que el problema de adaptación pierde parte de su incógnita actual;
- e) — El individuo, procedente del llano, que asciende a la altura presenta ciertos procesos de adaptación que lo acercan al fisiologismo del nativo de la altura;
- f) — Las investigaciones más recientes sobre el Soroche indican, con bastantes probabilidades de certeza, que el mecanismo patogénico de este síndrome se encuentra a nivel tisular;
- g) — Los casos de Soroche con manifestaciones lentas de congestión y edema pulmonar son posiblemente episodios de insuficiencia circulatoria en individuos ya previamente tarados en su funcionalismo cardíaco;
- h) — Existe una patología crónica en la altura, originalmente señalada por Monge, resultante del estado de anoxemia en que se encuentra todo organismo que vive en estas altas regiones;
- i) — No es posible asignar un solo mecanismo patogénico a las diversas alteraciones que corresponden a una tardía pérdida de adaptación a la altura; y
- j) — Muchos aspectos de la patología crónica de la altura representan otros tantos problemas que aguardan estudio y solución.

BIBLIOGRAFIA

- (1) — Krogh A. y Lindhard J. — *J. Physiol.* 1913-14, 44, 47.
- (2) — Pearce R. G. y Hoover D. H. — *Am. J. Physiol.* 1917, 44, 394.
- (3) — Siebeck R. — *Skand. Arch. f. Physiol.* 1914, 25, 81.
- (4) — Douglas C. G. y Haldane J. S. — *J. Physiol.* 1912-13, 45, 235.
- (5) — Haldane J. S. — *Am. J. Physiol.* 1915, 38, 20.
- (6) — Henderson Y., Chillingworth F. P. y Whitney J. L. — *Am. J. Physiol.*, 1915, 38, 4.
- (7) — Aitken R. S. y Clark-Kentedy A. E. — *J. Physiol.* 1928, 65, 389.
- (8) — Hurtado A., Fray W. W., Kaltreider N. L. y Brooks D. L. — *The J. of Clin. Investig.* 1934, 13, 169.
- (9) — Rolfa A. — *An. Fac. de Ciencias Médicas, Lima* (en prensa).
- (10) — Douglas C. G., Haldane J. S., Henderson Y. y Schneider E. — *Philos. Tr. Roy. Soc., Ser. B*, 1913, 203, 185.
- (11) — Haldane J. S. — *The Larynx*, 1924, 2, 884.
- (12) — Haldane J. S. — *Physiol. Rev.* 1927, 7, 363.
- (13) — Haldane J. S. y Priestley J. G. — *Respiration*, 2nd Ed., Yale Univ. Press, New Haven, 1935.
- (14) — Barcroft J., Cooke A., Hartridge H., Parsons T. R. y Parsons W. — *J. Physiol.* 1920, 53, 450.
- (15) — Greene C. W. y Greene C. H. — *Am. J. Physiol.* 1922, 59, 442.
- (16) — Dill D. B., Christensen E. H. y Edwards H. T. — *Am. J. Physiol.* 1936, 415, 530.
- (17) — Krogh M. — *J. Physiol.* 1914-15, 49, 274.
- (18) — Hurtado A. y Bolier Ch. — *The J. of Clin. Investig.* 1933, 42, 793.
- (19) — Bruns O. — *Med. Klin.* 1910, 6, 1524.
- (20) — Bittorf A. y Forschbach J. — *Ztschr. f. klin. Med.* 1916, 70, 474.
- (21) — Porges O., Leimdörfer A. y Markovici E. — *Ztschr. f. klin. Med.*, 1913, 77, 446.
- (22) — Plesch J. — *Ztschr. f. exper. Path. u. Therap.* 1913, 13, 165.
- (23) — Lundsgaard C. y Schierbeck K. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 1922-23, 23, 20, 165.
- (24) — Anthony A. J. — *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 1930, 167, 129.

- (25) — Hörmis y Rüttgers I. — Beith. z. klin. Tuberk. 1934, 78, 724.
- (26) — Hurtado A., Fray W. % . y Mc Cann W. S. — The J. of Clin. Investig. 1933, 12, 833.
- (27) — Hurtado A., Kallreider N. L., Fray W. W., Brooks W. D. W. y Mc Cann W. S. — The J. of Clin. Investig. 1934, 13, 1027.
- (28) — Hurtado A. y Kallreider N. L. — The J. of Clin. Investig. 1934, 13, 1053.
- (29) — Hurtado A., Kallreider N. L. y McCann W. S. — The J. of Clin. Investig. 1935, 14, 94.
- (30) — Christie R. V. y Meakins J. C. — The J. of Clin. Investig. 1934, 12, 323.
- (31) — Christie R. V. — The J. of Clin. Investig. 1934, 13, 295.
- (32) — Meakins J. C. — Arch. Int. Med. 1920, 25, 1.
- (33) — Cossio P. y Berconsky I. — La-Sém. Médica. 1932, 10.
- (34) — Warburg O. — Naturwissenschaften, 1926, 14, 759.
- (35) — Palthe P. M. van W. — Deutsch. Z. f. Nervenheilk. 1926, 92, 79.
- (36) — Keilin D. — Proc. Roy. Soc., Ser. B. 1925, 98, 312.
- (37) — Barcroft J., Binger C. A., Bock A. V., Daggart J. H., Forbes H. S., Harrop G., Meakins J. C. y Redfield A. C. — Phils. Tr. Roy. Soc. Ser. B. 1923, 224, 351.
- (38) — Informe a la Facultad de Medicina, Lima — Monge C., Encinas E., Heraud C. y Hurtado A. 1928.
- (39) — Hurtado A. — Am. J. of Physiol. 1932, 100, 487.
- (40) — Talbot J. H. y Dill B. D. — The Am. J. of the Med. Sc. 1936, 192, 625.
- (41) — Forbes — J. Ethnol. Soc. New Series, 1870, 2, 193.
- (42) — Keith — Phils. Tr. Roy. Soc., Ser. B. 1923, 241, 472.
- (43) — Hurtado A. — Am. J. Phys. Anthrop. 1932, 17, 137.
- (44) — Anders E., y Cloetta M. — Arch. Exper. Pathol. Pharm. 1916, 79, 301.
- (45) — Churchill E. — Am. J. Physiol. 1928, 86, 274.
- (46) — Vérzar F. — Pflücker's Arch. — 1933, 232, 322.
- (47) — Krokh A. — J. Physiol. — 1919, 52, 458.
- (48) — Krogh A. — The Anatomy and Physiology of the Capillaries New Haven, 1922.
- (49) — Wearn J. T., Ernestene A. G., Barr J. J. y Germán W. S. — The J. of Clin. Investig. 1927, 4, 433.

- (50) — Spehl P. y Desguin E. — Arch. Ital. de Biol. 1909, 51, 23.
- (51) — Bohr C. — Deutsch. Arch. klin. Med. 1906-7, 88, 385.
- (52) — Rubow V. — Deutsch. Arch. klin. Med. 1908, 93, 64.
- (53) — Tamman H. y Bruns O. — Ztschr. f. d. ges. exper. med. 1923, 33, 350.
- (54) — Bert P. — Compt. Rend. de la Acad. d. Sc., 1882, xciv, 805.
- (55) — Fitzgerald M. — Phils. Tr. Roy. Soc., Ser. B. 1913, 203.
- (56) — Hurtado A. y Guzmán Barrón A. — Rev. Méd. Peruana, 1930, 1.
- (57) — Loewy, Zuntz, Mueller y Gaspari — Höhenklima und Bergs., Berlin. 1906.
- (58) — Dallwig, Kolls y Loewenhart — Am. J. of Physiol.—1915, 39, 77.
- (59) — Barcroft J. — The Respiratory Function of the Blood. Part I. — Lessons from High Altitude. Cambridge Univ. Press, 1925.
- (60) — Summervell. — J. Physiol. 1925, 60, 285.
- (61) — Campbell J. A. — J. Physiol. 1927, 63, 325.
- (62) — Böh D. B., Edwards, Föllig y Obert—J. of Physiol. 1931, 81, 47.
- (63) — Hurtado A., Pons J. y Merino C.—An. de la Fac. de Ciencias Méd., Lima (en prensa).
- (64) — Monge C., Encinas E., Cervelli M., Pesce H. y Villagarcía V. — An. de la Fac. de Ciencias Médicas, Lima 1935, 17, 7.
- (65) — Hurtado A. — Estudios de Metabolismo Básico en el Perú. Tesis Doctoral, 1928.
- (66) — Peters J. P. y Van Slyke D. D. — Quantitative Clinical Chemistry. Vol. 1. Interpretations. The Williams and Wilkins Co. 1932.
- (67) — Whipple G. H. — Am. J. of Physiol. 1926, 76, 693.
- (68) — Kronecker — Beilagen zum Konsessions gesuch für eine Jungfraubahn. Zurich. 1894.
- (69) — Tigerstedt R. — Skand. Arch. für Physiol. 1903, 14, 285.
- (70) — Bartlett F. H. — Am. J. Physiol. 1903-4, 10, 149.
- (71) — Jacobi C. — Arch. f. exper. Pathol. u Pharm. 1914, 74, 423.
- (72) — Hippstein E. — Biochem. Ztschr. 1917, 80, 163.
- (73) — Vacek T. — Biol. Sipsy-rys-sk-fuerolekarske. Brno C. R. S. 1925, 4, 91.

- (98) — Lippman — *Klin. Woch.* 1926, 5, 1406.
- (99) — Laquer — *Klin. Woch.* 1924, 3, 710.
- (100) — Henderson Y. y Haggard J. — *J. Biol. Chem.* 1920, xliii, 15.
- (101) — Edwards H. T. — *Am. J. of Physiol.* 1936, 116, 367.
- (102) — Schneider E. C. — *Physiology of Muscular Activity.* W. B. Saunders & Co., 1933.
- (103) — Kaufman y Meyer — *Med. Klin.* 1917, xliv, 45.
- (104) — Whitney — *The J. of the A. M. A.* — 1918, lxxi, 1382.
- (105) — Le Wald L. T. y Turvel G. H. — *Am. J. Roentg.* 1920, 7, 67.
- (106) — Takechin — *J. of Physiol.* 1925, 60, 208.
- (107) — Loewy A. y Mayer A. E. — *Klin. Wochschr.* 1926, 5, 1213.
- (108) — Van Liere E. J. — *Am. J. of Physiol.* 1927, 81, 512.
- (109) — Van Liere E. J. — *Am. J. of Physiol.* 1936, 116, 290.
- (110) — Meyer — *J. Med. de Bruxelles*, 1912, 17, 109.
- (111) — Strohl — *Atti. d. Lab. scenc. A. Mosso, Torino.* 1912 3, 218.
- (112) — Katz L. N. — Hamburger W. W. y Schultz W. J. — *Am. Heart J.*, 1934, 9, 771.
- (113) — Vanot(A. — *Klin. Woch.* 1931, 10, 233.
- (114) — Hingston R. W. — *The Geographical Journal.* 1924, lxxv, 4.
- (115) — Acosta J. — *Historia Natural y Moral de los Indios en que se trata de cosas notables del cielo, de los elementos, metales, plantas y animales.* 1596.
- (116) — Meakins J. C. y Davies H. W. — *Respiratory Function in Disease.* Oliver & Boyd, London 1925.
- (117) — Harrop G. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 1922, 19, 279.
- (118) — Guzmán Barrón E. S., Dill D. B., Edwards H. T. y Hurtado A. — *Am. J. of Physiol.*, 1936 (en prensa).
- (119) — Grollman A. — *Am. J. of Physiol.* 1930, 93, 19.
- (120) — Palthe P. M. van W. — *Deutsch. z. f. Nerven.* 1926, 92, 79.
- (121) — Campbell J. A. — *Brit. J. Exper. Pathol.* 1935, 16, 39.
- (122) — Monge C. — *Les Erythremies de l' altitude.* Masson et Cie., Paris, 1929.
- (123) — Monge C. — *Rev. Médica Peruana.* 1929, 2.
- (124) — Monge C. — *An. de la Fac. de Ciencias Médicas.* 1935, 17, 175.
- (125) — Harrop G. A. y Heath R. H. — *The J. of Clin. Investig.* 1927, 4, 53.

- (125) — Villagarcía V. — An. de la Fac. de Ciencias Médicas, 1935, 18, 181.
- (127) — Hurtado A. — Rev. Médica Peruana, 1930, Marzo.
- (128) — Barach A. L. y McAlpin K. R. — The Am. J. of the Med. Sc., 1933, 185, 178.
- (129) — Allbutt — Quart. J. of Med. 1911, 4, 342.
- (130) — Mc Faeclard R. A. — The Psychological Effects of oxygen deprivation (anoxemia) on Human behaviour, Arch. of Psychol. 1932, N/ 145.
- (131) — Morris R. S., Schiff L. y Foulger M. — J. of Med. 1932, 13, 319.
- (132) — Morris R. S., Rich M. L., Schiff L., Foulger J. H. y Felson H. — Ann. Int. Med. 1933, 6, 1535.
- (133) — Barath E. y Füllop J. — Zeitsch. für klin. Med., Berlin, 1935, 129, 172.
- (134) — Hurtado A. y Crane H. I. — Actual. Méd. Peruana, 1936, 10, 567.
- (135) — Van Liere E. J. y Crisler G. — Am. J. of Physiol. 1930, 93, 267.
- (136) — Crisler G. y Van Liere E. J. — Am. J. of Physiol. 1932, 102, 629.
- (137) — Van Liere E. J., Crisler G. y Robinson D. — Arch. Int. Med. 1933, 54, 796.
- (138) — Hellebrandt F. H., Brogdon E. y Hoppes S. L. — Am. J. of Physiol. 1934, 409, 50.
- (139) — Bayeux R. — Chem. Abstr. 1910, 4, 2951.
- (140) — Tyson G. N. y Otis L. — The Am. J. of the Med. Sc. 1935, 190, 164.
- (144) — Campbell J. A. — The Lancet. 1928, 2, 84.
- (142) — Monge C. — An. de la Fac. de Ciencias Médicas, 1935, 17, 233.